Myositis ossificans progressiva

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

an der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

eingereicht von

Dr. oec. publ. Ed. Ries

aus Pirmasens.

1939

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Prof. Dr. von Seemen.

Disposition.

	Seite
A. Geschichtliches	1
B. Krankheitsbild und Verlauf	2
Pathologische Anatomie	7
Die verschiedenen Theorien über Wesen und Genese	14
Exkurs über Metaplasie	19
Kritik	
1. Verknöcherungsmöglichkeit aus Periost	23
2. Stoffwechselstörungen	
a) glanduläre Störungen i. a.	26
b) Störung des Kalk- und Phosphorstoffwechsels	27
Therapie	31
Differentialdiagnose	32
Eigener Fall	33
C. Zusammenfassung	39
Literaturangabe	41

Zum erstenmal wurde eine Verknöcherung der Muskulatur von Guy Patin im Jahre 1648 beschrieben (Rouis). Die zweite Mitteilung stammt von John Freke 1740: „On a case of extraordinary exostosis on the back of a body" (Ipponsugi). Hier ist schon das Bild einer Myositis ossificans progressiva unverkennbar wiedergegeben. Der dritte Fall ist von John Copping aus dem Jahre 1741 (Rouis). Dann hören wir 1759 aus Frankreich von Henry (Lorenz) und 1792 von Ambrosius Bertrandi (Hirsch und Löw-Beer). Bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts waren nur 15 Fälle dieses seltsamen Leidens bekannt; meist war es die französische und englische Literatur, die sich damit beschäftigte (Krause und Trappe). 1860 gab Dusch der Krankheit den noch heute gebrauchten Namen; aber erst als Münchmeyer 1869 in seiner klassischen Arbeit die erste ausführliche wissenschaftliche Beschreibung lieferte, nahm die Zahl der Veröffentlichungen rasch zu.

Auf die Zusammenstellungen der einzelnen Autoren kann man sich nicht mit Sicherheit verlassen. So führen z. B. Hirsch und Löw-Beer den oben erwähnten fünften Fall als erste Beschreibung in der Literatur an. Blenkle bezeichnet seinen Fall 1914 als den 73., während Anlauf 1910 schon 77 Fälle anführte. Rosenstirn berichtet 1923 von 131, Gruca 1926 von 170 Fällen. Außerdem ruhen wohl noch mehrere typische Krankheitsbilder unter anderem Namen, insbesondere aus der Zeit vor Münchmeyer, in der Literatur, wie wahrscheinlich auch manche unter dem Namen Myositis ossificans progressiva laufen, die ihn nicht verdienen. Gemmel beschreibt z. B. in der „Wiener Klinischen Rundschau" zwei Fälle als Myositis ossificans progressiva, bei denen es sich, wie von Rager festgestellt wurde, um Exostosis luxurians bei chronischem Gelenkrheumatismus handelte. Auch der Fall von Lexer und

Rogers (Lorenz) wird wegen des relativ hohen Alters — im ersten Falle 35, im zweiten 30 Jahre — von vielen Autoren als zweifelhaft angesehen (Krause und Trappe, von Kügelgen u. a.). Lexer selbst hält diesen Ausschluß für willkürlich und deshalb nicht berechtigt. Auch Lorenz sieht die beiden Fälle als Spätformen an.

Der Grund zu derartig verschiedenen Zahlen liegt z. T. darin, daß die einzelnen Autoren nicht der verschiedenen über die ganze medizinische Welt verstreuten Berichte habhaft werden konnten. Ferner spielt wohl der Umstand mit, daß verschiedene englische Autoren das Epitheton „progressiva" weg ließen (Isenbürger). Schließlich wurden noch die Krankengeschichten mancher Patienten, die während ihrer langen Leidenszeit verschiedene Ärzte aufsuchten, mehrmals veröffentlicht. Den sogen. „steinernen Mann" (Albert Schwarz) haben z. B. sieben Autoren beschrieben: Linsmayer, Virchow, Ponfick, Bollinger, de la Camp, Wiesenthal und Nissim (Anlauf).

Nach unserer Schätzung sind heute ungefähr 200 Fälle von Myositis ossificans progressiva bekannt.

Merkwürdig ist bei der großen Seltenheit der typische, meist völlig gleichartige Verlauf. Die ersten Erscheinungen entstehen allmählich mit unbestimmten rheumatoiden Beschwerden, (Mair, Gaster, Nicoladoni u. a.) oder spontan in plötzlichen mitunter auch fieberhaften Anfällen (Münchmeyer, Lexer, Goto, Frattin u. a.). Weniger häufig wird der Beginn des Prozesses ohne Fieber und ohne jegliche Schmerzen geschildert (Manuwald, Stempel, Blenkle). Die Anschwellung ist entweder diffus über mehrere Muskelgruppen ausgedehnt oder erscheint als umschriebener Tumor. Sie hat anfangs eine teigige Beschaffenheit, verhärtet jedoch bald. In diesem Stadium kann der Zustand gleich bleiben (Stempel, Manuwald, Lexer) oder sich sogar zurückbilden (Stempel, Boks, Mair, Krause, Helferich). Das ist jedoch nicht die Regel. Meist treten nach kürzeren oder längeren Pausen in den bereits befallenen Muskeln neue Attacken auf, deren Endresultat die Ossifikation ist. Die über der Affection gelegene Haut ist außer leichter rötlicher oder bläulicher Verfärbung oder auch geringer ödematöser Schwellung meist

kaum verändert. Manchmal entstehen bizarre Formen: Brennsohn vergleicht die Erhebungen mit Gebirgsreliefs, Minkiewitsch mit Hirschgeweihen.

Am ersten befallen ist meist die Hals-, Nacken- und Rückenmuskulatur. Dann werden die Schultermuskeln, vor allem die der Achselhöhle und der M. deltoideus und die Brustmuskeln ergriffen, worauf die Muskulatur des übrigen Rumpfes und der Extremitäten folgt. Erst zuletzt geht in der Regel die Verknöcherung auf die Kaumuskulatur (Masseteren und Mm. temporales) über. Ipponsugi stellte an 378 befallenen Muskeln 216 als symetrisch affiziert fest. Der Prozentsatz ist mit 55% also nicht so hoch, wie allgemein angenommen wird.

Als noch nie befallen gelten Zwerchfell, Gaumen und Schlundmuskulatur. Herz- und Bauchmuskulatur werden hier ebenfalls von manchen Autoren angegeben, jedoch fälschlicherweise, denn Rosenstein berichtete über Knorpel- und Knochenbildung in den Herzklappen und in der Aorta; Helferich, von Kügelgen, Kümmell, Pinter, Pincus und Boks fanden auch in den Bauchsmuskeln Knochenspangen. Selten erkrankten die mimischen Muskeln, die Augenmuskeln, die Muskulatur des Genitalapparates, das Platysma und die Sphinkteren.

Die Immunität der inneren Organe gegen die Ossifikation bezweifelt nach unserer Ansicht Schwickerath mit Recht, weil die meisten Patienten an interkurrenten Krankheiten zugrunde gehen, bevor diese hätten befallen werden können. Außerdem fand Jaddassohn bei einem 12jährigen Knaben, im Anschluß an eine hochgradige Osteomyelitis der Beckenknochen, Verkalkungen im Herzen, in der Lunge und in der Niere. Ebenso behauptet Minkiewitsch, daß es kein Gewebe im Organismus gebe, das nicht ossifikationsfähig sei und nicht verknöchere.

Die Progression der Verknöcherung erfolgt meist in Schüben, selten per continuitatem. Münchmeyer nennt die Pausen „scheinbare", da bei seinem Fall von Zeit zu Zeit, besonders nachts ziehende Schmerzen im Rücken und in den Extremitäten auftraten, ferner eigentümliche Muskulunruhe und fibrilläres Zucken. Da dieses Phänomen jedoch nach ihm von keinem anderen Autor mehr beobachtet wurde, können wir ihm wohl keine große Bedeutung

beimessen. Schmerzen treten im allgemeinen nur bei den Schüben auf. Nach Brennsohn können in seltenen Fällen sowohl Entzündungserscheinungen, wie auch Schmerzen vollständig fehlen. (Lorenz).

Die Muskeln verknöchern in Kontrakturstellung. So wird infolge der Progression des Leidens der Patient allmählich wie mit einem subkutanen Skelett versehen, welches die Beweglichkeit des normalen Skeletts vollständig aufhebt und seine Formen verdeckt (Helferich). Die Wirbelsäule wird unbeweglich, meist etwas nach vorne oder zur Seite gekrümmt. Die einmal angenommene schiefe Haltung, die Münchmeyer auf die unwillkürliche Neigung des Kranken nach der leidenden Seite zurückführt, wird durch zunehmende Schlaffheit des Gewebes der anderen Hälfte und durch das Gewicht des überhängenden Rumpfes immer ausgeprägter; ein weiteres Zusammensinken scheint durch die Starrheit des verknöcherten Patienten verhindert zu werden. Tortikollis entsteht durch vorzeitige Verknöcherung eines Sternocleidomastoideus (Rager). Unter die ersten Symptome gehört die Fixation der Schulterblätter aneinander und an den Thorax, wodurch die freie Beweglichkeit der Arme stark eingeschränkt wird (Lorenz). Dadurch, daß diese zunächst in leicht gebeugter Stellung vor Brust oder Bauch festgestellt werden, kommt der Patient in eine ziemlich hilflose Lage, sodaß er kaum die Speisen zum Munde führen kann (Blenkle). Durch Ausdehnung des Prozesses auf die Antagonisten sind manche anfangs möglichen einseitigen Bewegungen bald auch nicht mehr auszuführen (Lorenz). Nach Verknöcherung der Hüft- und Kniegelenke wird Gehen und Sitzen unmöglich, sodaß die Patienten entweder dauernd liegen oder stehen müssen. Auffallend ist, daß stundenlanges Stehen sehr gut vertragen wird, wenn der Kranke sich dabei anlehnen kann. Beim Übergreifen der Verknöcherung auf die Masseteren und die Mm. temporales wird die Ernährung durch Zahnlücken (Testelin, Minkiewitsch, Pincus u. a.), die eventuell künstlich geschaffen werden müssen (Münchmeyer, Helferich) ermöglicht. Im Falle Braun mußte ein Stück vom Alveolarfortsatz des Unterkiefers abgekniffen werden (Lorenz).

Das Allgemeinbefinden ist dabei fast nie beeinträchtigt, da ja die inneren Organe intakt sind; es ist höchstens während der Schübe

vorübergehend gestört (Lorenz). In den meisten Fällen wird von einem außergewöhnlichen Appetit berichtet (Rager). Das Leiden führt durch sekundäre Störungen: wachsende Erschwerung der Nahrungsaufnahme, vollkommene Verknöcherung des Thorax und dadurch Erstickung, sowie Schluckpneumonie oft erst nach Jahrzehnten zum Tod.

Die elastische Erregbarkeit der befallenen Muskeln ist natürlich quantitativ herabgesetzt (Münchmeyer, Goto, Braun, Pincus, Helferich, Krause, Linsmayer). Von einer qualitativen Änderung wird nirgends berichtet. Pinter stellt lediglich fest, daß bei galvanischer Reizung vom Nerven aus die Anoden-Schließungszuckung vor der Kathoden- Schließungszuckung auftrat.

Die intellektuellen Fähigkeiten sind durchweg gut oder entsprechend. Von Sensibilitätsstörungen wird mit Ausnahme des Falles von Helferich, bei dem Parästhesien auftraten, nichts berichtet. Das männliche Geschlecht ist häufiger befallen als das weibliche. Auch hier differieren die Ansichten: Krause und Trappe und Schwickerath stellen ein Verhältnis von 3 : 2, Lexer und Rager von 3 : 1, Pinter von 1 : $2^1/_7$, Stempel und Pincus von 2 : 1 fest. Pincus, der die scheinbar spontan auftretenden Erkrankungen gleich nach der Geburt oder im frühesten Kindesalter für traumatisch bedingt hält, führt die häufigere Befallenheit der Knaben auf Geburtsläsion zurück, die diese wegen ihrer stärkeren Entwicklung intra partum erlitten.

Von manchen Autoren wird behauptet, daß die angelsächsische Rasse besonders befallen sei. Anlauf berichtet, daß von den bis dato bekannt gewordenen 77 Fällen 29 aus Deutschland, 26 aus England, 8 aus Frankreich, 4 aus Amerika, je 3 aus Österreich und Skandinavien, 2 aus Italien und je einer aus der Schweiz und den Niederlanden stamme. Nach Mair sind von 66 Fällen aus England 25, Deutschland und Österreich 22, aus Amerika und Frankreich je 5, aus Rußland, Italien und Japan je 2, aus Norwegen, Schweden und der Tschecho-Slowakei je einer bekannt. Ob diese unverhältnismäßig starke Verschiebung zu Lasten der angelsächsischen Rasse (nach Anlauf 90%, nach Mair über 70%) wirklich nur auf die genaueren und besseren Publikationen der betreffenden

Länder zurückzuführen ist (wie dies Rouis und Isenbürger behaupten), wollen wir dahingestellt sein lassen. Aus den Tropen sind nach von Kügelgens Feststellung nur zwei Fälle bekannt (Krishnamurti: Indien und Rankin: Brasilien).

Eine häufige Begleiterscheinung des Leidens ist eine Hypoplasie der Genitalorgane (Stempel, Nolde, Ipponsugi, Mair, Berghinz, Rocher, Krasuijanskij, Gorlitzer u.a.). Bei Frauen besteht Unregelmäßigkeit der Menses. Die Annahme, „das Leiden sei auf die sexuelle Sphäre nicht ohne Einfluß" (Isenbürger), scheint uns irrig. Wir glauben vielmehr an einen Kausalzusammenhang im Rahmen einer pluriglandulären Störung, eine Frage, auf die später noch einzugehen sein wird.

Interessanterweise ist die Myositis ossificans progressiva fast durchweg von kongenitalen Deformitäten begleitet. Meist ist es eine Mikrodaktylie (nach Helmreich in über 50%, nach Anlauf in ⅔ aller Fälle); sie wurde zum erstenmal 1875 von Gerber beschrieben. Mair berichtet von 27 Fällen, die Deformitäten aufzuweisen hatten, davon:

große Zehen allein 13,
große Zehen und Daumen 11,
große Zehen und ein Daumen oder Finger 2,
Finger allein 1.

Ferner kommen vor: Entwicklungsfehler an den kleinen Fingern (Mair), an den kleinen Zehen (Frattin), Halux valgus (Krause und Trappe, Rager u.a.), Fehlen der Ohrläppchen (Mair), Fehlen der Schneidezähne (Mair), Spina bifida (Mair), Kleinheit der Ohren (Helmrich), Hypospadie dritten Grades des Penis (Jüngling), Exostose am Mittelfingerkopf (Mair).

Von Zoege-Manteufel behauptet von seinem Fall, daß es sich nicht tatsächlich um eine Defektbildung handele, sondern um eine wohl angelegte Phalanx, die später verwachsen sei. Wir können jedoch dieser einmaligen Behauptung keine große Bedeutung beimessen.

Die Tatsache der angeborenen Anomalien ist so überzeugend, daß eine kongenitale Bedingtheit des Leidens wohl nicht in Abrede gestellt werden kann. Anders ist es mit der Frage der Vererbung, die von den meisten bezweifelt, von einigen direkt negiert wird.

Mair berichtet jedoch von einer Familie, in der Großvater, Vater und 3 Söhne an Myositis ossificans progressiva erkrankt waren. Auch Burton-Fanning führt einen Fall an, bei dem Vater und Sohn von dem Leiden befallen waren. Wenn man nun die ungeheure Seltenheit der Erkrankung berücksichtigt, so muß besonders der Fall von Mair zu denken geben und wir möchten eine kategorische Ablehnung der Heredität (Krause und Trappe, Herringham, Isenbürger u. a.) doch in Frage stellen. Wir möchten eher annehmen, daß wir es mit einer sehr komplizierten Erbformel zu tun haben und daß mehere Faktoren zusammentreffen müssen, um den Ausbruch des Leidens zu ermöglichen.

Das Blutbild war nach den Untersuchungen der meisten Autoren nicht verändert. Wiesenthal fand erhöhte Erythrozytenzahl, vereinzelte basophile und granulierte Zellen, stark vermehrte Thrombozytenzahl und eine leichte Leukozytose.

Über das Wesen der Erkrankung ist schon viel debattiert worden. Bevor wir jedoch auf die einzelnen Ansichten näher eingehen, die sich mit mehr oder weniger Modifikationen von den beiden Grundtheorien — nämlich der Geschwulsttheorie Virchows und der Entzündungstheorie Münchmeyers — ableiten, wollen wir zum besseren Verständnis den pathologisch-anatomischen Befund bei unserem Krankheitsbild erörtern, da ja die meisten Ansichten histologisch fundiert sind.

Die erste histologische Untersuchung ist von Fürstner 1895 mitgeteilt, der ein Gewebsstückchen aus dem linken M. biceps exzidierte. Dabei konstatierte er an der Muskelsubstanz nicht die geringste Veränderung, dagegen sehr intensive und offenbar frische Veränderungen im interstitiellen Bindegewebe. Es bestand hochgradige Wucherung, die besonders auffallend in der Nachbarschaft der Gefäße war. Dazu kam eine ödematöse Durchtränkung innerhalb der Knollen.

Im gleichen Jahr beschrieb Lexer an seinem Präparat ein mit zahlreichen Bildungszellen ausgestattetes Keimgewebe, das die Muskelbündel umrahmte und seine Ausläufer zwischen die Fasern sandte, an denen mannigfache Degenerationserscheinungen auftraten, wie Verlust der Querstreifen, Längsfaserung und Zerfall in Querscheiben. Er stellte daher fest, daß der Schwerpunkt des Pro-

zesses, der der schließlichen Ossifikation vorausgehe, in „einer vom intermuskulären Bindegewebe ausgehenden Zellwucherung" bestehe.

Stempel fand 1897 ein ziemlich gefäßreiches Gewebe und manchmal um ein Gefäß etwas kleinzellige Infiltration. Am merkwürdigsten schien ihm eine Beteiligung der roten Blutkörperchen, die in Massen das Gewebe durchsetzten und zwar so, daß sie in den oberen Schichten bereits zerfallen und nur noch als Pigmentablagerung zu erkennen waren, während sie in den tiefen Schichten ihre Gestalt noch deutlich behalten hatten. In der oberflächlichen Schicht des Muskels fand er Keimgewebe aus massenhaft großen, rundlichen und spindelförmigen Zellen, die dicht nebeneinander lagen und deutlich Kernteilungsfiguren aufzeigten. Sie waren von vielen Gefäßen durchzogen. Die an das Keimgewebe grenzende Schicht des Muskels zeigte deutlich Quellung eines Teils der Fasern, Atrophie und beginnenden scholligen Zerfall. Die schwersten und wichtigsten Veränderungen zeigte das Interstitium: Keimgewebe griff in breiteren und schmäleren Zügen in die Muskulatur über, durchbrach schrankenlos und unvermittelt die Fasern und drang in die einzelnen Interstitien ein. Auch hier war auffallend die Beteiligung der roten Blutkörperchen.

Boks konstatierte bei einem exzidierten Stück des M. pectoralis maior, daß die Fibrillen des Bindegewebes in das Knochengewebe übergingen, und demgemäß sich Bindegewebszellen in Knochenkörperchen umwandelten. Muskelgewebe wurde nicht gefunden. Obwohl weder zellige Infiltration, noch sonstige Entzündungserscheinungen wahrnehmbar waren, sprach er doch von Entzündung in der Annahme, daß es sich um ein bereits vorgeschrittenes Stadium handelte.

Salvetti fand in seinem Präparat dichtes faseriges Gewebe, das er als eine Verdickung des äußeren Perimysiums betrachtete. Dieses ging an einigen Stellen in knochiges, an anderen in knorpeliges Gewebe über. Ferner beschrieb er Knorpel, in dem man keine enchondrale Ossifikation bemerkte, wohl aber Zeichen, die auf eine Verwandlung des knorpeligen Gewebes in knochiges schließen ließen. Er glaubte an eine Entwicklung von hypoplastischem Bindegewebe in Knochengewebe, wahrscheinlich als Folge einer Entzündung des Perimysiums.

Frangenheim fiel die massenhaft kleinzellige Infiltration in der Umgebung fast sämtlicher Gefäße der Muskulatur und des interstitiellen Bindegewebes auf. Die Gefäße waren in der Mehrzahl strotzend mit Blut gefüllt. Gut erkennbare rote Blutkörperchen fanden sich allenthalben im Gewebe, ferner große mit amorphem körnigem Pigment gefüllte Zellen. Das Bindegewebe war ein kern- und gefäßreiches Gewebe und schien in die Peripherie der die Schnitte einrahmende Muskulatur vorzudringen. Die Veränderungen an der Muskelsubstanz waren um so größer, je näher diese dem bindegewebigen Zentrum gelegen war. Die Muskel selbst zeigten Verlust der Querstreifung, körnigen Zerfall, Zerfall in Querscheiben, Wucherung der Kerne des Perimysium internum, Vakuolen in der kontraktilen Substanz, lakunäre Erosionen und Schwund der Fasern. Das intermuskuläre Bindegewebe war vermehrt, es bildete breite Septen zwischen den einzelnen Fasern.

Goto, der seinen Vorgängern Fürstner und Stempel vorwarf, die Histologie der feineren Vorgänge des Verknöcherungsprozesses sehr stiefmütterlich behandelt zu haben, lieferte 1913 eine eingehende Arbeit, in der er die Ergebnisse von 5 Operationen hauptsächlich im Frühstadium schilderte. Er fand bei den gespannten und verhärteten, aber noch nicht verknöcherten Sehnen Vermehrung der Sehnenkerne, Wucherung der Fibrillen und spärliche perivaskuläre Leukozyteninfiltration. Bei einer verknöcherten Sehne ging nach seiner Ansicht der Ossifikationsprozeß zuerst durch Metaplasie, dann durch einen neoplastischen Vorgang unter Mitwirkung von Osteoplasten vor sich. Ablagerung von Blut, sowie von Eisensalzen waren nicht zu konstatieren. Eine Veränderung der Gefäßwände wurde trotz speziell darauf gerichteter Untersuchung vermißt. Die elastischen Fasern an der gewucherten Stelle des Bindegewebes waren zerrissen, während sie im übrigen stark aufgelockert waren. Diese Wucherung der bindegewebigen Elemente fand so rasch und so energisch statt, daß die Muskelfasern keine Zeit hatten, mit ihrer Elastizität dem Ausdehnungsprozeß auszuweichen und mitsamt den kleineren dünnwandigen Gefäßen zerrissen wurden. Auch die kleinen Blutungsherde wiesen darauf hin. Die Anschwellung war seines Erachtens auf die starke Wucherung und ödematöse Durchtränkung des Bindegewebes zurückzuführen, die lokale Verfärbung der Haut,

sowie die lokale Temperatursteigerung und das Fieber erklärte er durch die Resorption der Blutfermente entstanden. Abgesehen von der spärlichen Leukozyteninfiltration wurden keine weiteren Veränderungen konstatiert, die man als entzündlichen Prozeß hätte deuten können. Bei der Knochenbildung selber spielte nach seiner Ansicht das Periost die primäre Rolle.

De Witt fand die kleineren Gefäße und Kapillaren strotzend von Blut, das perivaskuläre Gewebe mit Leukozyten infiltriert. Das entzündliche Bindegewebe schien ihr durch neues Granulationsgewebe ersetzt zu sein, das an kleinen dünnwandigen Blutgefäßen und großen platten Zellen besonders reich war. Das interstitielle Bindegewebe war hyperämisch und ebenfalls mit Leukozyten infiltriert.

Gruber stellte bei seinen Untersuchungen zur zirkumskripten Muskelverknöcherung die „recht eingreifende Schädigung und auch die Reaktion der Muskelfasern" fest. „Alle zeigten ferner mehr oder minder stark ausgeprägte interstitiele Entzündung, Bildung eines dem Granulationsgewebe entsprechenden zellreichen Gewebes, aus dem sich teils auf dem sogen. anaplastischen, teils auf dem metaplastischen Wege Knorpel und Knochen oder nur Knochen entwickelt haben mußte". Auch Blutungsreste und offenbar junge Blutungen ins Bindegewebe konnten festgestellt werden. Dagegen war die Anwesenheit nicht organisierten Kalkes in den Weichteilen der Exstirpate nicht nachweisbar. Das dem Perimysium entsprechende Gewebe war vermehrt, sodaß zwischen den einzelnen Muskelfasern breite zellreiche und gefäßreiche Interstitien entstanden. Im Gebiet dieser Interstitien, die nach Grubers Ansicht Folge einer Entzündung waren, ließ sich an der Einstreuung farbloser Blutzellen und an der Wucherung junger Gefäße die chronische Entzündung deutlich erkennen.

Manuwald kam im allgemeinen zu demselben Resultat wie Goto. Er hob besonders hervor, daß in seinen beiden mikroskopischen Präparaten geschwulstartige Atypien und entzündliche Erscheinungen fehlten.

Mair fand, daß primär das interstitielle Bindegewebe und nicht die Muskelfibrillen geschädigt waren. Der Übergang von gesundem in krankes Gewebe war sehr gefäßreich.

Lexer, der 1929 mit verschiedenen Knochenverpflanzungen in Weichteile zu interessanten Ergebnissen kam, ist der Ansicht, daß die osteogenetische Fähigkeit nicht dem Bindegewebe schlechthin zukomme, sondern nur demjenigen, das „durch Anwesenheit wucherungsfähiger Osteoplastenvorstufen zur Bildung von Knochen ganz besonders vorgebildet ist und deshalb natürlich auch auf alle Einflüsse am meisten anworten könne, welche zur Entstehung metaplastischen Knochens im nicht vorgebildeten Bindegewebe zusammentreffen müßten". Er führte die verschiedenartigsten Knochentransplantationen als Beweis für die Fähigkeit des Bindegewebes am Einpflanzungsort durch. Er nahm völlig periost- und endostlose Stücke aus der mittleren Kortikalisschicht und pflanzte sie demselben Tier (Hund) einesteils in knochenferne Muskeln, andernteils in die breiten Muskelansätze der Adduktoren und des Brachialis internus ein, zum Teil in unbeeinflußte Muskulatur, zum Teil aber in Muskeln, deren Bindegewebe durch vorherige Traumen und andere Einflüsse geschädigt waren, zum Teil auch in die Nähe von frisch gesetzten Frakturen. Die Knochenstücke wurden alle resorbiert, mit Ausnahme der in die Adduktoren und den Brachialis eingepflanzten. iHer fanden sich an nicht völlig resorbierten Stücken geringe Knochenanlagerungen und lebender Umbau mit Osteoblastenreihen, die in die Zellwucherungen der Umgebung ohne Grenzen übergingen. Diese Regenerationserscheinungen schreibt Lexer der Tätigkeit des Lagerbindegewebes zu. Sie fand sich am meisten ausgeprägt, wenn eine zellreiche Bindegewebswucherung nach vorheriger Muskelquetschung dicht am Knochen eingetreten war. Wichtiger waren ähnliche Versuche, zu denen Operationen am Menschen Gelegenheit gaben. Einem 14jährigen Knaben, der an beginnender Myositis ossificans litt, wie die Probeexzision eines Muskelstückchens zeigte, in dem erhebliche Wucherung und großer Zellreichtum des intermuskulären Bindegewebes gefunden wurden, wurde in eben diese Muskel ein kleines Knochenstück aus der mittleren Kortikalisschicht des Femur eingepflanzt. Im Gegensatz zu allen anderen, in Weichteile verpflanzten periostlosen Kortikalisstückchen fand sich das spongiös gewordene Knochenstück fast vollkommen lebend umgebaut mit ausgebildeten Osteoplastenreihen versehen und mit dichten zelligen Wucherungen umgeben. Auch

hier kann es sich nach Ansicht Lexers nur um die Leistung des Lagerbindegewebes handeln.

Schulze leugnet die Fähigkeit des fibrillären Bindegewebes, sich unmittelbar in Knochen umzuwandeln und führt an, daß in der Nachbarschaft von Knochenbruchenden reichlich Kalk in aufgelöster Form vorhanden sei und daß fibrilläres Bindegewebe in großen Mengen zur Verfügung stehe, ohne daß sich Knochen bilde. Er weist vielmehr auf die Bedeutung der Blutgefäße für die Knochenneubildung hin. Er stellt bei seinen histologischen Untersuchungen fest, daß bei metaplastischen Knochenbildungen ersten der neu gebildete Knochen in einem irgendwie nekrobiotischen oder zumindest sehr zellarmen Gewebe zu finden sei und daß zweitens der aufgefundene Knochen in weitaus den meisten Fällen einen Lamellen-Knochen darstelle, der sich in mehr oder minder ausgebildeten Systemen um Blutgefäße oder um Fasermark herum aufbaue.

Die letzten bedeutsamen histologischen Untersuchungen über die Entstehungsbedingungen metaplastischer Knochenbildungen stellte von Seemen an. Er beobachtete zunächst die Zellveränderungen im Muskelbindegewebe nach traumatischer Schädigung unter Benutzung der Vitalfärbung. Im vermehrten interstitiellen Bindegewebe wies er die bekannte Rundzellenanhäufung nach, vor allem um die Gefäße herum, wobei es sich nach seiner Ansicht vorwiegend um aus diesen ausgewanderte Zellen handelte. Auch die ortsansässigen trypanophilen Zellen waren vermehrt. Es handelte sich also um einen mit erhöhter Zellbildung und Zellfunktion einhergehenden Reizzustand, um „eine histiozytäre Reaktion im ortsansässigen Bindegewebe und den Adventitien der Gefäße". Diese histiozytäre Reaktion war auch noch nach Zurückgehen von etwaigen Blutaustritten und Rundzellenanhäufungen nachzuweisen. Bei ihrer Rückbildung verschwanden die Bildungszellen immer mehr und die Gewebslücken füllten sich mit derbem faserreichem Bindegewebe aus, sodaß schließlich eine Bindegewebsinduration des Muskels vorlag.

Henschen hatte gefunden, daß „die Autolysate der verschiedenen Gewebe und Organe gewebsspezifische Wachstumsvorgänge, eine Gewebe- und Organverjüngung auslösten, wenn sie in kleinen Dosen an oder in die zugehörigen Organe der Gewebe injiziert

werden". In Anlehnung an ihn stellte von Seemen ein Autolysat von Knochen (von Mensch und Kaninchen) in Ringerlösung her und spritzte es in kleinen Mengen (0,2—0,5 ccm) in die durch Schlag geschädigte Glutäalmuskulatur von Kaninchen ein. In zwei von vier Fällen konnte nach acht Wochen echte Knochenbildung nachgewiesen werden, die bei Kontrollversuchen mit Ringerlösung ausgeblieben waren. In zwei Fällen von Tendinitis ossificans fand von Seemen perlschnurartig angeordnete Sehnenzellen, welche allmählich die Form von Knorpelzellen annehmen, schließlich regelrechte Osteoplasten. In einem Fall war der Zellreichtum der Übergangsstelle besonders deutlich.

Wir kommen nun auf die verschiedenen Ansichten über den Charakter und die Genese der Erkrankung zu sprechen.

In seinen „krankhaften Geschwülsten" erkannte Virchow schon eine Prädisposition, eine Diathesis ossifica. Er rechnete die Myositis ossificans progressiva zu den multiplen Exostosen und Osteomen und hielt das Skelett für den eigentlichen Ausgangspunkt, indem er die Insertionen der Muskeln, Sehnen und Ligamente als Prädilektionsstellen bezeichnete. Nach seiner Ansicht waren die Gebilde nicht ursprüngliche Muskelaffektionen, sondern aus dem Knochen in die Muskeln hineinwachsende Knochenstränge, die sich nicht mehr um das Periost oder um vorgezeichnete Wege kümmerten, sondern nachher gewissermaßen selbständig ihren Weg weiter nahmen.

Ähnliche Ansichten vertraten Mays, Kümmell, Rager, Pincus u. a. Mays stellte sich wohl auf den Standpunkt der multiplen Exostosen, kam jedoch auf Grund seiner histologischen Untersuchung zu der Überzeugung, daß der Prozeß seinen Ausgang sowohl vom intramuskulären, als auch vom intermuskulären Gewebe, den Sehnen, Faszien und Knochen nehme.

Auch in der französischen Literatur ist der Begriff „Osteom" oft für Myositis ossificans gebraucht. (Küttner-Landois).

Stempel, dem sich Peteri und Singer anschließen, vertritt ebenfalls eine Geschwulsttheorie. Nach ihm geht der Tumor von den mesenchymalen Zellen aus, welche sich ihre embryonale Fähigkeit, verschiedene Arten von Stützgeweben zu bilden, erhalten haben.

Auch Cahen faßte, obwohl er bei allen untersuchten Fällen die Knochenentwicklung in direktem Zusammenhang mit intermuskulärem Bindegewebe fand, die Myositis ossificans progressiva als wahre Geschwulstbildung auf. Er empfahl demgemäß auch als Therapie rigorose Exstirpation bis tief ins Gesunde.

Da Virchow einen skelettogenen Ursprung annahm, mußte er zu seiner Geschwulsttheorie kommen. Er selbst und später auch Borst bezeichnen nämlich als das Kriterium des echten Osteoms eine regelmäßige Entwicklungstendenz zur Knochenneubildung (Küttner-Landois). Die Ossifikation dürfte kein bloßer Zufall, sondern müßte das notwendige Ende der Geschwulstentwicklung sein. Ferner müßte der Prozeß in das Gebiet der entzündlichen Hypertrophie und Hyperplasie fallen.

Unter dem heutigen Begriff Geschwulst versteht man etwas anderes als zu Virchows Zeiten. Daß eine bösartige Geschwulst hier durchweg auszuschließen ist, bedarf keiner weiteren Erörterung, wenngleich die Verknöcherung sehr multipel auftritt und dauernd fortschreitet. Sie beschränkt sich stets auf den weichen Bewegungsapparat und bildet keine Metastasen in Eingeweiden (Ipponsugi).

Da, wie später dargelegt werden wird, bei der Myositis ossificans progressiva der Knochen aus jugendlichen, umwandlungsfähigen Bindegewebszellen gebildet wird, so müssen wir auch den Begriff des Albrecht'schen „Hamartoms" ablehnen. Das progressive metaplastische Wachstum weicht vom Hamartom, ja überhaupt von den Geschwülsten ab. Falls Hamartome in maligne Wucherungen geraten, verhalten sie sich genau wie bösartige Geschwülste, d. h. sie entarten sarkomatös. Der Vorgang wäre also genau umgekehrt (Ipponsugi). Auch spricht schon der stets sehr lang dauernde Verlauf, sowie die schubweise Progression gegen eine Geschwulst.

Münchmeyer, nach dessen Arbeit der Krankheit ihr Name blieb, hielt sie für einen chronisch entzündlichen Prozeß, bei dem der Ausgangspunkt der Ossifikation die Muskulatur wäre. Er teilte den Prozeß in 3 Stadien ein:

1. ein Stadium der Entzündung
2. ein Stadium der fibrösen Induration
3. ein Stadium der Ossifikation

Diese Einteilung wurde auch von Kümmell und Lexer als richtig anerkannt.

Nach Krause und Trappe findet in dem chronisch entzündeten Gewebe eine pathologische Kalkablagerung statt, welche als chronischer Reiz wirkt und die umgebenden Bindegewebszellen zur Knochenbildung anregt.

Auch Nicoladoni spricht von einer Entzündung, sieht aber als zweites Stadium die Atrophie des Muskelparenchyms an. Das Wesen der Erkrankung sei eine Trophoneurose und weise auf eine Analogie mit der progressiven Muskelatrophie hin.

Nach Gruber ist das dem Perimysium entsprechende Gewebe vermehrt, sodaß zwischen den einzelnen Muskelfasern breite zellreiche und namentlich auch gefäßreiche Interstitien entstehen. Wie sie selbst Folge einer Entzündung seien, so ließe sich in ihrem Gebiet die chronische Entzündung meist an der Einstreuung von farblosen Blutzellen und an der Wucherung junger Gefäße deutlich erkennen. Es handle sich um einen entzündlichen Prozeß, der weniger durch alterative und exsudative, als durch produktive Vorgänge ausgezeichnet sei.

Boks spricht von einer echten Entzündung und stellt als typische Symptome außer dem Tumor noch Rubor, Calor und Functio laesa fest, außerdem Unwohlsein (Dolor?).

Frangenheim stellt fest, daß das Ganze ein entzündlicher Prozeß in der Muskulatur sei, der zur Schwielenbildung führe. Die Mitbeteiligung der Muskulatur weise darauf hin, daß diese Prozesse sicherlich nicht als Neubildung aufzufassen seien.

Auch Gerber, Pinter u. a. äußern sich ähnlich.

Landois ist der Auffassung, daß die Myositis ossificans ein entzündlicher Vorgang sei und daß die Knorpel- und Knochenbildung durch Metaplasie aus dem Muskelbindegewebe entstanden sei. Traumen, Bluterguß, Lebensalter und eine gewisse, noch unbekannte individuelle Disposition spielten dabei eine Rolle. Die Genese der Muskelverknöcherung aus abgerissenen Periostlappen oder aus durch Trauma verschleppten Osteoplasten wird abgelehnt.

Auch Leser spricht von einer Muskelentzündung, die höchst wahrscheinlich auf kongenitaler Anlage beruhe, die sich jedoch zu-

nächst nicht in den Muskelfasern selbst, sondern in dem sie umgebenden Bindegewebe abspiele.

Goto erklärt, daß es sich weder um einen entzündlichen Prozeß noch um eine Geschwulstbildung handele, sondern um „eine eigentümliche progressive Affektion, welche klinisch mit mehr oder weniger deutlichen Entzündungserscheinungen einhergehe, dagegen pathologisch-anatomisch, im frischen Stadium besonders, eine lokalisierte Wucherung der bindegewebigen Elemente und eine dadurch hervorgerufene kapilläre Blutung, resp. Ödem sowie Zerreißung der kontraktilen Elemente der Muskelfasern ohne Entzündungserscheinung zeige".

Würde man eine Geschwulst annehmen, so würde sie dem pathologisch-anatomischen Befund nach in die Gruppe des Sarkoms, bezw. Fibroms eingereiht werden müssen. Die rasche Entwicklung und die Möglichkeit einer raschen Rückbildung spreche gegen ein echtes Neoplasma. Die von anderen Autoren gefundenen Entzündungsvorgänge deutet er als sekundäre Erscheinungen. Er teilt daher ein in:

1. Stadium der Bindegewebshyperplasie ohne Entzündung
2. Stadium der fibrösen Induration
3. Stadium der Ossifikation.

Dieser Einteilung schließt sich Manuwald an. Eine Entzündung lehnt er ab, da nach seiner Ansicht klinisch die Kardinalsymptome fehlen. Eine echte Neubildung nimmt er nicht an aus Mangel an geschwulstartigen Atypien und wegen der raschen Rückbildungsmöglichkeit der Anschwellungen. Er spricht sie wie Goto als „eine Art Neubildung" an.

Feldmann ist der Ansicht, daß es sich um einen nicht entzündlichen hyperplastischen Vorgang handele. Er beschreibt 3 Entwicklungsstadien:

1. Hyalinisierung des hyperplastischen Bindegewebes
2. Diffuse Kalkablagerung in diese Gebiete, wobei der Kalk entweder resorbiet wird oder als Baumaterial für die folgende Verknöcherung dient.
3. Die ganz umschriebene und scharf abgesetzte metaplastische Knochenbildung in Form langer Spangen.

Nach Ipponsugi hat die Entzündung keine ätiologische Beziehung zur Krankheitsgenese. Bei der multiplen Verknöcherung bereitet sich nach seiner Ansicht das Gewebe meist schon vor der Verkalkung vor, sich in Knochen umzuwandeln. „Die Verkalkung stellt also eine Folgeerscheinung der inneren Inanspruchnahme des verknöchernden Gewebes dar. Die Zellen- und Blutgefäßneubildungen haben mit der Entzündung nichts zu tun". Er vermißt etwaige ausgewanderte zellige Elemente aus den Blutgefäßen vollständig. Ebensowenig bestätigt er flüssige Exsudation aus den Blutgefäßen. Die Gewebsalteration betreffe hier eine reine Neubildung. Eine entzündliche Infiltration leugnet er nicht, jedoch spiele sie sich von den Bildungsstätten entfernt in Muskelgewebe oder in Sehnen und Faszien ab. Eine direkte Beziehung dieser Entzündung zur Knochenneubildung schließt er vollkommen aus. Die Entzündung beziehe sich „weder kausalgenetisch noch direkt histoplastisch" auf die Verknöcherung. Nach ihm ist die Ossifikation auf Charakteranomalie des Gewebes, vor allem im Bewegungsapparat zurückzuführen.

De Quervain und Frattin nehmen ebenfalls weder Entzündung noch Geschwulst an. Ersterer spricht von einer abnormen Wiederholung eines embryonalen Geschehens, letzterer von einer „relativen Unzulänglichkeit im Metabolismus der Gewebselemente" (Isenbürger).

Lorenz erscheint es unmöglich zwischen Geschwulstbildung und chronischer Entzündung eine scharfe Grenze zu ziehen; er überläßt die Entscheidung der Auffassung jedes Einzelnen. Er selbst neigt jedoch zu der Ansicht, daß „die Umformungen der Muskulatur anatomisch und klinisch mehr die Folge von Entzündung seien".

Rolleston vertritt den Standpunkt, daß das Leiden auf eine Entwicklungsstörung des Mesoblasts zurückzuführen sei. Das subkutane Bindegewebe sei nie direkt ergriffen. Er teilt die Entwicklungsstörungen des Mesoblasts ein in:

pathologische Veränderungen

1. am Tegmentum (Molluscum fibrosum, Neuro-fibromatosis)
2. am Skelett (Myositis ossificans progressiva, multiple Exostosen und Enchondrosen).

Paget behauptet, daß undifferenzierte Mesenchymzellen existieren, die die Fähigkeit haben, Bindegewebe, Knorpel- oder Knochengewebe zu werden.

Nach Mair findet die Ossifikation infolge Ersatzes des interstitiellen Bindegewebes durch ein indifferentes embryonales Gewebe statt, welches eine knorpelige Grundsubstanz erhalte, zum Schluß das Aussehen von echtem Knochen. Die Herkunft der Osteoplasten sei ungewiß, wahrscheinlich bildeten sie sich um aus Bindegewebe. Außerdem spielten Störungen im Kalkstoffwechsel sowie hormonale Disharmonien eine Rolle.

Nach Gorlitzer ist das vaskuläre und perivaskuläre ein äußerst unentwickeltes junges Bindegewebe, welches sich noch nicht durch irgendeine Faserbildung differenziell gebunden hat und noch befähigt ist, alle möglichen mesodermalen Entwicklungen durchzumachen. Es kann sich je nach Art der Einwirkungen zu Blutzellen, Fettzellen, fibrillärem Bindegewebe, Knorpel- oder Knochengewebe entwickeln. Die Möglichkeit einer Reizung dieses so reaktiven Gewebes sei um so größer, je dichter es schon primär entwickelt sei. Für die Verknöcherung und Knochenerhaltung sei ein ganz bestimmter dreidimmensionaler Spannungsdruck und -zug Voraussetzung. Voraussetzung sei ferner eine Ca-Anreicherung des Organismus, die wahrscheinlich durch eine lang andauernde Ca-Zufuhr bei einer bestimmten hormonalen Störung zustande komme. Besonders trete noch eine genitale Hypofunktion, sowie eine Dysfunktion der Epithelkörperchen in den Vordergrund.

Den Standpunkt einer neuropathischen Genese verfechten nach Kohts: Charcot, Eulenburg und Kussmaul. Steinert behauptet einen Kausalzusammenhang der Myositis ossificans circumscripta mit Nervenkrankheiten. Hayem und Nicoladoni äußern sich ähnlich. Steinert vermutet Beziehungen zu Rückenmarksleiden; er schildert 2 Fälle, bei denen sich zu einer Spinalaffektion eine Muskelverknöcherung gesellte. Dies liegt nach seiner Ansicht um so näher, als bei beiden Patienten die Folge trophischer Veränderungen (Mal perforant du pied und Gelenkveränderungen wie bei Tabes dorsalis) gefunden wurden. Kohts wendet bei diesen Fällen sehr richtig ein, daß es sehr schwer zu entscheiden sein dürfte, ob die im Rückenmark gefundenen Veränderungen als Ursache oder

Folge einer Myopathie aufzufassen seien, da bei jahrelang gestörter oder gar aufgehobener Muskelaktion sekundäre Veränderungen im Rückenmark, speziell der Ganglienzellen in den Vorderhörnern, auftreten.

Ewald glaubt als einziger an eine Beteiligung der Synovia: „Sie könne sich in die Muskelinterstitien ergießen und Veranlassung zu dem schalenförmigen Bau der Verknöcherung geben; sie lasse auch — als entwicklungsgeschichtlich engt verwandt mit dem Knochen-Knorpelgewebe — die Vorstellung zu, daß sie einen Reiz auf das Muskelbindegewebe ausführten könne". Diese Ansicht wird jedoch von allen abgelehnt und wird hier nur der Vollständigkeit halber zitiert; es erübrigt sich näher darauf einzugehen.

Rocher sieht die Ursache in einer „Endarteriitis terminalis mit Thrombose und Infarkt und hämorrhagischer Durchsetzung der Muskelfibrillen, wobei unter Kalkablagerung die Versteinerung ganzer Muskelzüge zustande komme. Die kapillären Gefäßveränderungen seien kongenital bedingt.

Ribbert wies darauf hin, daß in allen berichteten Fällen sich Bindegewebe niemals direkt in Knochen verwandelte, sondern daß zunächst ein jugendliches zellreiches Gewebe entstand, welches dem Periost- und Markgewebe gleichwertig war und erst durch seine Tätigkeit Knochen erzeugte. Er kam zu dem allgemeinen Schluß, daß es Metaplasie nur da gebe, wo sie selbstverständlich sei, d. h. wo sie von den zum Skelett gehörigen Zellen geleistet würde.

Da, wie später dargelegt werden wird, nach unserer Ansicht die Gewebsveränderungen bei der Myositis ossificans progressiva zum Teil durch indirekte Metaplasie zustande kommt, scheint es uns zweckmäßig, an dieser Stelle zur Frage der Metaplasie generell Stellung zu nehmen.

Borst führt 2 Möglichkeiten der Metaplasie an:

1. Sie erfolgt unter Persistenz der Zellen, also ohne Zellneubildung in „direkter Metaplasie".
2. Der metaplastische Vorgang spielt sich in 2 Phasen ab:
   a) neoplastische Phase; es erfolgt zuerst Neubildung, wobei die betreffenden Gewebe auf einen weniger differenzierten Zustand zurückkehren und

b) metaplastische Phase, in der die Differenzierung in einer neuen Richtung erfolgt.

Die Veranlassung zu metaplastischen Prozessen ist nach ihm durch Veränderungen der Lebensbedingungen der Zelle gegeben, hauptsächlich durch chronische Entzündungen. Die Existenz einer direkten Metaplasie wird von ihm selbst als sehr fraglich hingestellt. Nach Gruber wurden jedoch einige Beispiele direkter Metaplasie von Manasse und seinen Schülern nachgewiesen.

Auch Lubarsch stellt direkte Metaplasie in Frage. Nach seiner Ansicht spielen sich metaplastische Vorgänge nur an jungen in Neubildung begriffenen Zellen ab; es handele sich demnach um eine „indirekte und progressive Metaplasie", eine „atypische Regeneration". Er warnt vor der Deutung ortsfremder Gewebe in Gewächsen als embryonale Entwicklungsstörung.

Nach Lexer gibt es eine osteoplastische und eine metaplastische Knochenbildung aus Bindegewebe. Er kommt auf Grund seiner Untersuchungen, die sich mit der ersten Möglichkeit beschäftigen, zu dem Ergebnis, daß die Entstehung der Knochen aus Bindegewebe zum Teil an das Vorhandensein vorgebildeter Zellen — das bereits erwähnte Lagerbindegewebe — gebunden sei und bald auf anatomischer Grundlage, bald auf einer abnormen angeborenen Grundlage beruhe. Er stellt bei der Myositis ossificans progressiva die besondere Neigung ganz bestimmter Muskeln und Muskelabschnitte zur Verknöcherung fest. Das Gemeinsame dieser Muskel- und Sehnenansätze ist nach ihm die innige Verbindung mit der Kortikalis und das Fehlen einer ausgebildeten dichten Periostmembran, der sog. Adventitia. Diese scheide, wo sie entwickelt sei, nach außen die reinen Bindegewebszellen und nach innen die Knochenbildenden Zellen ab, deren Vorstufen in der lockeren Lage bei jeder Reizung in Wucherung gerieten. Unter Osteoplastenvorstufen versteht er die Zellen derjenigen Zone, welche zwischen der Adventitia und der Osteoplastenreihe liegt, also der Cambiumschicht des Periosts. Diese Zellen seien gegenüber dem jungen Bindegewebe schon zu besonderen Leistungen ausgebildet und befähigt. Er stellt sie mit Fischer-Wasels als unentwickelte Cambiumzellen den fertigen Funktionszellen gegenüber. Das Wesentliche ist nach ihm,

daß die Zellen der Cambiumschicht, trotzdem sie aus dem Bindegewebe stammen, nicht mehr als reine Bindegewebszellen zu betrachten sind, sondern als weiter entwickelte Vorstufen der eigentlichen Osteoplasten. Die Adventitia ist nach ihm Grenz- und Abschlußmembran und er folgert, daß zur Erklärung eines parostalen Callus weder die Annahme einer Metaplasie noch die Verlagerung von Periostfetzen unbedingt nötig sei, auch nicht die Verschleppung von periostalen Keimzellen durch die Blutbahn, sondern daß an sich das Fehlen der derben peristolen Abschlußmembran genügt. Von hier aus können sich die Osteoplasten und ihre Vorstufen nach irgendwelcher Reizung sofort in das umgebende Gewebe ausbreiten und ihre knochenbildende Tätigkeit beginnen.

Schulze geht bei der Erklärung der Ossifikation von dem Reichtum an Blutgefäßen aus, der ja schon vor ihm von vielen Autoren betont wurde (Stempel, Gorlitzer, Frangenheim u. a.). Er stellt fest, daß zwischen den einzelnen Knochenbälkchen weite, zum Teil an den Knochen angelagerte Kapillaren liegen, deren Endothelzellen den an der Oberfläche der Knochenbälkchen liegenden Zellen überraschend ähneln, die ihrerseits morphologisch durchaus Osteoplasten gleichen. Bezeichnend sei, daß sich die einzelnen Lamellensysteme konzentrisch um Blutgefäße oder um lockeres Fasermark aufbauen. Er kommt bei seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß Blutgefäßwandzellen sich unter bestimmten Stoffwechselbedingungen zu knochenbildenden Zellen umwandeln können. Eine unerläßliche Bedingung sei, daß die Blutgefäße oder das Fasermark dabei in kalkhaltiges, nekrobiotisches Gewebe einwachsen, wobei das kalkhaltige Gewebe zur Auflösung komme. Er spricht sich gegen den Übergang differenzierten Bindegewebes in Knochengewebe aus: „Die metaplastische Entstehung von Knochen geschehe nur aus bestimmten vielseitig befähigten (pluripotenten) Geweben heraus, soweit sie nicht unmittelbar eine Arbeitsleistung der zur Knochenbildung befähigten (determinierten) Periost- und Knochenmarkszellen darstelle. Die unmittelbare metaplastische Entstehung von Knochen aus entzündlichem jungem Bindegewebe wird ebenfalls zugegeben. Er sieht beim Callus in der doppelten Art des Knochenaufbaus aus Periostzellenabkömmlingen und aus Gefäß-

wandzellen eine doppelte Sicherung, wie wir sie im menschlichen Organismus für viele Funktionen kennen.

Von Seemen erklärt die Entstehung von heterotopen Knochenbildungen durch Annahme einer Metaplasie von Bindegewebe in Knochengewebe fern vom Periost, das ja mit seinen Osteoplasten der eigentliche Knochenbildner sei. Sie erfolge durch metaplastische Differenzierung bestimmter jugendlicher, umwandlungsfähiger Zellen des Bindegewebes zu Zellen der Osteogenese unter gleichzeitiger Verwandlung der ursprünglichen Bindegewebs- und Knochengrundsubstanz. Vorausstzung sei ein histiozytärer Reizzustand des Bindegewebes, welcher sich vor allem in einer Zunahme der Speicherzellen des interstitiellen Fibrozystennetzes und des perivaskulären Bindegewebes (Perizyten) äußere. Diese histiozytäre Reaktion des ortsansässigen Gewebes gehe von Fibroblasten und noch umwandlungsfähigen Fibrozyten aus. Die Speicherzellen, die sich in einem Zustand erhöhter Funktion befinden, wandelten unter geeigneten Stoffwechselbedingungen die Bindegewebsgrundsubstanz in Osteoid-, Knorpel- und Knochengrundsubstanz um. Sie seien also die Träger des metaplastischen Vorganges.

Eine weitere wichtige Komponente sei die Verkalkung. Für diese bestehen zwei Möglichkeiten:

1. Die Kalkablagerung bei Überschwemmung des Blutes mit Kalk
2. Die rein örtlichen Verkalkungen ohne Erhöhung des allgem. Kalkspiegels.

Für die örtliche Verkalkung sei eine besondere Affinität des Gewebes für Ca Voraussetzung, wie es z. B. die Alkalose darstelle. Nach Aschoff ist es auch bei Fibrin, Hyalin und Kolloid der Fall (von Seemen). Begünstigt werde die Ablagerung des Kalkes dadurch, daß der Säftestrom verlangsamt und das Gewebe in seiner Ernährung gestört werde. Einmal abgelagerter Kalk besitze eine geringe Löslichkeit und wirke daher als Fremdkörper; er bilde einen dauernden Reiz für das umgebende Gewebe, das entweder erweiche oder durch Wucherung eine Bindegewebskapsel bilde. Dieses hyaline zellarme Gewebe neige nun außerordentlich zur echten Verknöcherung. Da im nekrobiotischen Gewebe der gesamte Stoffwechsel gestört sei, komme es zu CO_2-Bildung und damit zur alkalischen Reak-

tion. Ferner scheine die Neigung zu bestehen, eine Angleichung an den Säuregrad des Säftestroms zu erreichen. Die Verkalkung erfolge dann durch Anhäufung von Ca und PO_4-Ionen.

Einen wesentlichen Hauptgrund zur heterotopen Knochenbildung sieht von Seemen in der Umwandlung von Hexosediphosporsäure in anorganischen Phosphor durch die Phosphatase. Die Tätigkeit dieses spezifischen Fermentes ist an Ossifikationsstellen nachgewiesen worden und hat eine nicht zu unterschätzende Bedeutung. Für die Kalkablagerung im Gewebe sei also eine besondere Affinität desselben zu Ca Voraussetzung, sowie ein erhöhtes Angebot von Ca und P aus dem Säftestrom, bezw. aus benachbarten Lagern. Bei der heterotopen Knochenbildung sei jedoch eine vorherige Kalkablagerung nicht erforderlich. Es gebe, wie Gruber zuerst bewies, die weitere Möglichkeit, daß von dem in Verknöcherung begriffenen Gewebe der Kalk aus dem Säftestrom aufgenommen werde, entsprechend dem physiologischen Ossifikationsvorgang. Besonders betont wird noch der Einfluß eines Blutergusses auf die Bindegewebsverknöcherung.

Wenn wir nun zur Genese der Myositis ossificans progressiva selbst Stellung nehmen, wollen wir uns zunächst mit der Entstehungsmöglichkeit der Verknöcherung aus dem Periost beschäftigen.

Für die alleinige Entstehung parostaler Callusbildung aus dem Periost sprach sich Pochhammer aus, ebenso Busse und Blecher u. a.

Sudeck glaubt, daß die Ursache der Knochenbildung im Muskelgewebe auf traumatische Versprengung von Periostzellen zurückzuführen sei. Es entstehe durch die osteoplastenhaltige Cambiumschicht des Periost im Verein mit den Blutgefäßwandepithelien ein echter parostaler Callus, dessen Wachstum solange anhalte, als noch ein durch ein Hämatom oder zugrunde gegangenes Muskelgewebe entstandener „toter Raum" vorhanden sei.

Auch Tsunoda ist der Ansicht, daß selbst aus kleinsten traumatisch versprengten Periostfetzchen eine selbständige parostale Knochenbildung im Muskel-, Fettgewebe usw. zustande kommen könne.

Pochhammer behauptet, das Bindegewebe komme für die osteoplastischen Vorgänge in keiner Weise in Betracht. Ebenso hebt

er hervor, daß die Umbildung und Neubildung von Knochengewebe sich in eminent chronischer Weise vollziehe. Auch nach Maunz dringen Osteoplasten in das Gebiet ein, das zu Muskelzellendifferenzierung bestimmt ist. Sie blieben latent, bis die Resistenz des Muskels durch irgendwelche Ursachen herabgesetzt sei, und würden dann aktiviert.

Rhode, der ausgedehnte Versuche mit der Transplantation ausgekochter und körpereigener, 14 Tage außerhalb des Körpers aufbewahrter, Knochen machte, lehnt die Möglichkeit der Umwandlung gewöhnlicher ausgebildeter Bindegewebszellen zu Osteoblasten im fertigen Organismus ab. Die Knochenbildung gehe nach Abschluß der Gewebs- und Organentwicklung nur von den spezifisch knochenbildenden Zellen (Osteoplasten des Periost und Markendosts) aus. Eine metaplastische Knochenbildung seitens des fertig ausgebildeten Bindegewebes der Muskulatur, der Sehnen und des Subkutangewebes gebe es nicht ohne weiteres. Heterotope Weichteilverknöcherungen seien auf unverbraucht liegengebliebene Mesenchymzellen zurückzuführen, die durch traumatische, infektiöse oder toxische Reize oder durch Stoffwechselstörungen sich aus ihrem Indifferenzstadium heraus jederzeit zu knochenbildenden Zellen entwickeln und Knochen bilden könnten.

Petrow war einer der ersten, der die Singularität der Osteogenese aus Periost erschütterte. Er behauptete, daß ein in Weichteile überpflanzter Knochen keineswegs passiv einheile, sondern „ganz aktiv die schlummernde osteogenetische Fähigkeit des Bindegewebes um sich herum zum Leben erwecke und diesem den größten Teil der regenerativen Arbeit überweise, welche nach der Erschöpfung der beschränkten proliferativen Fähigkeit seiner eigenen mitüberpflanzten Osteoplasten für das Weiterleben des Transplantates unentbehrlich werde".

Gorlitzer negiert Periostverschleppung. Ewald wendet ein, daß Periost nie in so großer Ausdehnung lädiert oder abgerissen oder von der Diaphyse durch einen Bluterguß vom Knochen losgelöst sein könne, daß dadurch die manchmal zu beobachtende enorme Knochenbildung erklärt werden könne. Überpflanzungsversuche von Periostsẗcken hätten immer nur Knochenneubildungen in der Größe des überpflanzten Stückes ergeben.

Nach Gruber ist das Periost überhaupt nicht das knochenbildende Gewebe par excellence, sondern es stellt die den Knochen unmittelbar umgebende Hülle dar, welche nur verschieden hoch differenziertes Gewebe in sich birgt. Er beschäftigt sich eingehend mit der Arbeit Pochhammers und stellt im Gegensatz zu diesem ferner fest, daß bei der Neubildung von Knochen nach Frakturen eine Ossifikation aus bindegewebiger Matrix abseits des Periosts erfolgen könne. Ebenso behauptet er, daß eine heteroplastische Verknöcherung genau so schnell zustande kommen könne, wie eine normale Callusbildung.

Nach Davies und Huvient hat freie Periosttransplantation in den meisten Fällen keine Knochenbildung zur Folge, selbst wenn Osteoplasten mitverpflanzt werden. Autotransplantierter Knochen, sowohl mit, wie ohne Periost, werde resorbiert, wenn er in Weichteile komme. Dieser Ansicht ist unter keinen Umständen beizupflichten. Gruber entgegnet hier mit Recht, diese Thesen seien auf Grund ungeeigneter Experimentaluntersuchungen aufgestellt und daher hinfällig.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß experimentell aus jungem Periost, das mit der Cambiumschicht eingepflanzt wird, Knochenneubildungen erzeugt werden können. Riess gelang es z. B. in 24 von 36 Fällen bei jungen Hunden mit Periosttransplantation, echte Knochenneubildungen zu erzielen. Ferner ließen sich aus der Wiederherstellungschirurgie noch Beispiele zitieren.

Wieweit eine Beteiligung des Periosts bei der traumatisch bedingten Myositis ossificans progressiva in Frage kommt, wollen wir in dieser Arbeit nicht entscheiden, obwohl auch hier als gewichtiger Einwand die enorme Seltenheit der Verknöcherung von Weichteilen bei Schußverletzungen während des Krieges hervorzuheben wäre. Für die progressive Muskelverknöcherung lehnen wir sie jedenfalls als kausal ab.

Es war unstreitig Petrows Verdienst, die „schlummernde osteogenetische Fähigkeit des Bindegewebes um die (eingepflanzten) Knochen herum erkannt zu haben. Seine Formulierung ist uns jedoch zu generell. Wir glauben, daß das interstitielle Bindegewebe, besonders in der Nähe von Knochen, durch angeborene Anlage in einem Muskel oder in einzelnen Muskelgruppen (Lexer) oder

durch eine allgemeine Disposition eine besondere Leistungsfähigkeit besitzt.

Diese allgemeine Disposition des Organismus, die Virchow schon als Diathesis ossifica bezeichnet hat, ist von verschiedenen Faktoren abhängig.

Es ist zuerst an eine Störung der inneren Sekretion zu denken. Vor allem handelt es sich wohl um eine Dysfunktion der Epithelkörperchen, da, wie unten dargelegt werden wird, der Kalkstoffwechsel in erster Linie betroffen ist. Daß zwischen Epithelkörperchen und Kalkstoffwechsel interessante Wechselbeziehungen bestehen, ist schon länger bekannt. Von Tagasaki und Dieterich wurde nun festgestellt, daß die Wachstumsenergie des „unter parathyreopriven Regime entstandenen Callus" (Dieterich) geringer sei, da dieser Callus typische Zeichen von Rückständigkeit in seiner Entwicklung aufweise. Ähnliche Feststellungen stammen von Ipponsugi.

Kocher berichtet bei operativem Schilddrüsenverlust in jugendlichem Alter von einer Hemmung des Längenwachstums infolge Verzögerung der Ossifikation der Epiphysenknorpel mit folgender Cachexia strumipriva. Nach Steinlin pflegen Knochenbrüche nach Strumektomie langsamer zu heilen, da die Callusentwicklung und Rückbildung verzögert sei. Es ergab sich bei seinen Versuchen eine Persistenz des Knorpelcallus und eine Verzögerung der Ossifikation, sowie ein verkleinerter Callus.

Von Bath und Klose wurde festgestellt, daß beim thymektomierten Tier die künstlich gesetzte Fraktur unter geringerer Bildung von Callusmassen langsam heilt, insbesondere auch die Ossifikation in spärlichen Grenzen vor sich geht (Dieterich). Auf die Bedeutung der Hypophyse für das Skelettsystem sei unter Erwähnung der Akromegalie kurz hingewiesen.

Nach den Ausfallserscheinungen oben erwähnter Drüsen müssen wir also bei unserem Krankheitsbild auf eine Hyperfunktion derselben schließen.

Ferner wird in den meisten Fällen der Myositis ossificans progressiva eine Hypoplasia genitalis erwähnt. Stempel berichtet von einer rudimentären Entwicklung von Penis und Skrotum, beim Weibe von Ausbleiben der Menses. Ähnlich äußern sich Gor-

litzer, Mair, Crawford, Feldmann, Krasujanskij u. a., sodaß wir wohl hier von einer genitalen Hypofunktion sprechen können.

Fassen wir die ganzen Störungen des innersekretorischen Apparates noch einmal zusammen, so steht es wohl fest, daß wir es bei der Myositis ossificans progressiva mit einer pluriglandulären Störung zu tun haben.

Durch Störung des Kalkstoffwechsels (Unterbindung der Kaninchenniere) hatten bereits Sacerdotti und Fratin, Liek u. a. heteroplastische Knochenbildungen hervorrufen können.

Bei der Untersuchung des Stoffumsatzes wurde schon von Münchmeyer und Pinter Verminderung der Phosphatausscheidung von Kalksalzen mitgeteilt. Im Falle Dittmeyer-Gerber war dagegen die Phosphatausscheidung vermehrt (Tagasaki). Die Angabe einer vermehrten oder verminderten Mineralstoffausscheidung im Urin hat jedoch keinen großen Wert ohne Kenntnis der Mineralstoffzufuhr in der Nahrung und der Abgabe in den Faeces. Tagasaki, der diese Umstände alle berücksichtigte, kam zu folgenden Ergebnissen:

Bei normaler Ernährung besteht stets eine Neigung zur Kalkretention, selbst bei sonst genügender, aber sehr kalkarmer Nahrung. Bei der Extrazufuhr größerer Mengen Kalksalzes wird es im Körper intensiver retiniert als gewöhnlich. Die Tendenz zur Ausscheidung ist an den folgenden Tagen viel schwächer als normal, ein Beweis, daß hier stärkere Neigung zur Kalkretention besteht. Bei Unterernährung wurde mehr Kalk ausgeschieden als beim gesunden Organismus, sodaß anzunehmen ist, daß hier der Kalkstoffwechsel labiler ist als normalerweise. Die P-Bilanz neigt bei normaler Ernährung zur positiven, bei kalorienarmer Nahrung zur negativen Seite; dabei scheint sowohl die Retention als auch der Verlust größer zu sein als normal.

Von Noorden schlägt nun vor, die Bestimmung des Kalkstoffwechsels zur Kontrolle und Prognose zu verwenden. Finde man Verminderung der Kalkausscheidung, dann sei der Prozeß im Fortschreiten, finde man Vermehrung, sei der Prozeß in Rückbildung begriffen. Ihm entgegnete Weyl, daß Kalk sich im Knochen nur zum kleinsten Teil in anorganischer Verbindung finde, es sei

vielmehr wahrscheinlich, daß eine organische und zwar N-haltige Kalkverbindung beim Aufbau des Knochens beteiligt sei. Es sei also zu erwarten, daß diese organische Substanz sich durch vermehrte N-ausscheidung zu erkennen gebe.

In Wirklichkeit ist das ganze Geschehen viel komplizierter.

Wichtig ist zunächst die Tatsache, daß Ca sich neben Phosphaten, Karbonaten und Seifen im Blut bei alkalischer Reaktion in Lösung befindet (Seeliger). Nach Aschoff müssen nun als erstes örtlich organische Substanzen verlangt werden, die eine besondere Affinität zu Kalk haben, die als „Kalkfänger" Kalk aus dem Blut aufnehmen. Begünstigt wird die Kalkablagerung durch Verlangsamung des Säftestromes, sowie durch Ernährungsstörungen im Gewebe (von Seemen). Es kann jedoch eine nachweisbare Ablagerung des Ca in Form von Kalk bei genügendem Angebot von Phosphorsäure und Kohlensäure erst dann eintreten, wenn das Ca nach Zertrümmerung des Eiweißkomplexes in reaktionsfähigen Zustand versetzt ist (Seeliger).

Dies wäre also der Anfang der Verkalkung, die durch Ca-Anreicherung unter den erwähnten Bedingungen bei örtlichem Eiweißabbau eintritt. Das nächste Stadium ist charakterisiert durch Anreicherung von P in dem zu verkalkenden oder zu verknöchernden Gewebe (Seeliger). Hier ist von besonderer Wichtigkeit die Phosphatase, die den organisch gebundenen P in Freiheit setzt (von Seemen).

Von großer Bedeutung ist die Wasserstoffionenkonzentration des Gewebes. Saures Milieu steigert die Lyse, beeinflußt die Synthese dagegen nicht merklich; alkalisches Milieu treibt Lyse sowie Synthese hoch, vorwiegend aber die letztere, wobei die Autolyse in ihrem Gang gehemmt wird (Henschen). Da der gesamte Stoffwechsel gestört ist, kommt es zur CO_2-Bildung und damit zur alkalischen Reaktion des nekrobiotischen Gewebes (von Seemen). Das umgebende Gewebe, das sich jeweils in einem gewissen Entzündungszustand befindet, weist jedoch eine gesteigerte Acidität auf (Seeliger).

Diese beiden Bedingungen sind für die Verkalkung, bezw. Verknöcherung des nekrotischen Gewebes von großer Bedeutung

(Seeliger). Die Bindung von Ca an gelöstes und ungelöstes Eiweiß nimmt mit steigender Alkaleszenz zu (Borst, von Seemen, Seeliger). Da nun in den entzündeten umgebenden Teilen infolge der erhöhten Acidität Ca angereichert wird, kann das nekrotische Gewebe aus diesen Bezirken Kalk aufnehmen und sich mit diesem sättigen (Seeliger). Dieser in seinen Einzelheiten noch nicht klargestellte eigenartige „sauer-alkalische Pendelrhythmus" (Henschen) spielt eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Eine vorherige Kalkablagerung ist für die heterotope Knochenbildung jedoch nicht unbedingt erforderlich (von Seemen, Gruber). Es genügt im Zweifelsfall, daß wie beim physiologischen Verknöcherungsvorgang der Kalk aus dem Säftestrom aufgenommen wird (Gruber).

Hier wäre noch die Bedeutung des Hämatoms zu erwähnen, auf die schon von mehreren Autoren aufmerksam gemacht wurde (Lexer, Seeliger, von Seemen u. a.)[1]). Wenn ein Bluterguß nicht vollkommen resorbiert wird, entsteht eine bindegewebige Organisation, die in fertiges Bindegewebe übergeht (Seeliger), denn überall wird der Bluterguß von jungem Keimgewebe durchwachsen, das zu Bindegewebe wird, nur da nicht, wo dieses Keimgewebe von knochenbildungsfähigen Zellen ausgeht[2]).

Zwischen der Knochenbildung in Blutergüssen in der Nachbarschaft von Knochengewebe und Verknöcherungen in Weichteilblutergüssen, insbesondere der Muskulatur, besteht kein grundlegender Unterschied (Seeliger). Voraussetzung ist selbstverständlich die

---

1) Duken geht sogar soweit, einen Fall von Myositis ossificans circumscripta auf die intramuskuläre Injektion von 40 ccm Blut der eigenen Gruppe zurückzuführen. Er stellte an der Injektionsstelle (Außenseite des linken Oberschenkels) 6 Monate nach der Injektion eine Myositis ossificans fest. Er nimmt an, daß das Periost irgendwie an dem Resorptionsvorgang des injizierten Blutes beteiligt ist, weshalb er empfiehlt, nicht zuviel und oberflächlicher zu injizieren.

2) Deshalb ruft die subperiostale Blutbeule eine (meist vorübergehened) Knochenauflagerung ins Leben, und die innerhalb des Knochens, in der Spongiosa oder im Mark, hergestellte Bluthöhle wird durch dichtes Knochengewebe ersetzt, solange die Regenerationskraft des Knochens erhalten ist (Lexer).

ossifizierende Diathese. So ist also der nicht resorbierte Bluterguß als nekrobiotisches, alkalisch reagierendes Gewebe zu werten. Die Behauptung einer „Infektion des Blutergusses mit knochenbildendem Material bei angeborener Undichtigkeit des Periostsacks" (Kaufmann), muß wohl nach obigen Ausführungen nicht mehr besonders widerlegt werden.

Von besonderer Bedeutung ist die Hyperämie, bezw. die Vaskularisation des kalkhaltigen nekrobiotischen Gewebes. Wie von Lexer und seinen Schülern bewiesen wurde, bildet sich im Callus ein ausgedehntes Netz feiner und feinster Gefäße (Schulze). Nach den Untersuchungen Schulzes bringen sie nicht nur für die aus dem Periost hervorgegangenen Zellen des Callus die nötigen Nährstoffe heran, sondern bauen in Zusammenarbeit mit den Zellabkömmlingen des Periosts selbst den Knochen auf. Wir können diese Verhältnisse analog auf den parostalen Callus anwenden.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Myositis ossificans progressiva als sekundäre Krankheit zu erklären. Zuerst und hauptsächlich waren es rheumatoide Beschwerden, die als Ursache angegeben wurden (Mair, Gaster, Painter und Clark, Riely, Stonham u. a.), dann das „Wohnen in feuchten Häusern (Testelin), Traumen (Lendon, Skinner, Thomas und Harrison u. a.), Lues (Krause und Trappe, Herkins), Tuberkulose (Münchmeyer, Helferich), Tabes (Pinter), trophische Störungen im Rückenmark (Eichhorst), allgemeine Neuropathien (Steinert, Charcot, Eulenburg, Kussmaul), Geburtsläsion (Pincus), Keimschädigung durch Benutzung empfängnisverhütender Mittel durch die Mutter (Kafemann nach Kuhlo), Toxinwirkung des Blutes (Michelsohn) und Epilepsie in der Jugend (Frattin).

Nach unseren Ausführungen erübrigt es sich wohl, noch eigens diese Hypothesen abzulehnen. Lediglich die Behauptung, daß ein Trauma die progressive Muskelverknöcherung erzeugen (s. o.) oder neue Schübe auslösen (Thomas und Harrison, Lorenz u. a.) könne, möchten wir nicht ohne weiteres zurückweisen. An und für sich sind bei der Anamnese Angaben über kausale Verletzungen stets sehr skeptisch zu werten, da der Patient Zustände deren Ätio-

logie ihm unverständlich ist, oft durch ihm ins Auge fallende Tatsachen zu erklären versucht. Die Möglichkeit, daß — natürlich bei angeborener Diathese — durch ein traumatisch gesetzes intramuskuläres Hämatom ein neuer (evtl. auch der erste) Schub ausgelöst werden kann, sei jedoch zugegeben.

Eine wirklich erfolgreiche Therapie ist nicht bekannt, wenn auch die mannigfaltigsten Behandlungsweisen bisher versucht wurden.

Von einer Operation wird im allgemeinen abgeraten (Lexer, Boks, Löhr u. a.), da in vielen Fällen daraus Verschlechterungen resultierten (Goto, Manuwald, Rager u. a.); sie ist wohl nur aus vitaler Indikation, z. B. bei Verhungerungsgefahr infolge Kieferklemme zu wagen. Ebenso wird, um keinen neuen Reiz zu setzen, von Massage im allgemeinen abgeraten, wohingegen andere wieder eine leichte Massage für gut finden (Mair u. a.) oder sie gar zur besseren Resorption des Blutergusses empfehlen (Kaufmann).

Medikamentös wurde Jod (Mair, Rogers u. a.) gegeben, ebenso Hg (Manuwald), Guajak, Arsenik, Antimon (Mair), Salizylpräparate (Lexer, Krause und Trappe, Hirsch und Löw-Beer u. a.). Jodpinselung versuchten Dusch und Manuwald, Hg-Bäder Henry.

Frölich, der von der Tatsache ausging, daß Zuckerkranke, bei denen Knochenbrüche schlecht heilen, und Rachitiker mit ihrer schlechten Knochenbildung an einer relativ hohen Übersäuerung leiden, versuchte es bei der Myositis ossificans progressiva mit einer Acidosetherapie.

Auch Mair berichtet von einer Acidose-Diät bei einem 2jährigen Knaben (30—40 g Eiweiß, 30 g KH und bis zu 140 g Fett). Das Kind fühlte sich wohl, obgleich es bis zu 0,6 g Aceton täglich ausschied. Von Koontz wird eine ähnliche Diät (von Kügelgen), von Rogers Hungern empfohlen.

Drüsenpräparate wurden ebenfalls verwendet: Epithelkörperchenpräparate (Mandel), Ovarien- und Testispräparate (Krasujanskij) angeblich mit gutem Erfolg, Schilddrüsen- und Thymuspräparate, sowie Adrenalin (Mair).

Manuwald berichtet von 22 Fällen, die er in der Literatur fand, wo Röntgenstrahlen angeblich mit Erfolg angewendet worden seien und führt namentlich den Fall von Horand an. Eine antiluetische

Kur versuchte Herkins mit vorübergehendem Erfolg. Rocher machte eine einseitige Sympathektomie im Bereich der Epithelkörperchen, ohne jedoch Besserung zu erzielen. Eine therapeutische Parathyreoidektomie wird von Zielinsky empfohlen. Überpflanzung von Kropfgewebe versuchte Krasujanskij.

Einen „enormen Erfolg" hatte Aizner mit Injektionen von Fibrolysin. Ebenso berichtet Boseck von einem Fall, den er durch Thiosinamin (das gleiche Präparat) geheilt habe. Er hatte zuerst bei der Diagnosestellung zwischen rheumatischen Muskelschwielen und Myositis ossificans progressiva geschwankt, sich dann aber auf Grund der Anamnese für letztere entschieden. Wir müssen anehmen, daß es sich in beiden Fällen um eine Fehldiagnose handelt; Lexer versuchte das gleiche Präparat ohne jeglichen Erfolg, Schulz warnt sogar ausdrücklich vor seiner Anwendung.

Als schmerzlindernd wird Wärmebehandlung angegeben in Form von Glühlicht, Diathermie, heißen Bädern, Thermophor und Moorpackungen (Hirsch und Löw-Beer); Rogers rät zur Vermeidung von Kälte, Feuchtigkeit und Verletzungen. Empfohlen werden ferner Radium, Elektrizität, Sole- und Seebäder, sowie lokale warme Umschläge.

Mair fand in der Literatur folgende Therapie, die als Kuriosum erwähnt sei: 2mal täglich ein Seebad, dann Abreiben mit einem Stück See-Eiche (quercus marina) direkt nach dem Bade, verbunden mit Hg-Pflastern (combined with mercurial plasters).

Quod vitam ist die Prognose zunächst nicht ungünstig, quod restitutionem jedoch leider infaust, da bisher jede Therapie auf die Dauer versagt und höchstens vorübergehende subjektive Erleichterung gebracht hat.

Man müßte versuchen mit einem polyglandulären Drüsenpräparat das gestörte Stoffwechselgleichgewicht wieder herzustellen. Nur auf diesem Wege wäre bei der angeborenen Diathese nach unserer Ansicht etwas zu erreichen.

Als diffrentialdiagnostisch in Betracht kommend werden beschrieben: Hämatome, traumatische Muskelschwielen, Fremdkörper, in der Muskulatur liegen gebliebene Injektionsflüssigkeiten, Geschwülste (Liebig), ferner Lues, eitrige akute und chronische Muskelentzündung, akute und chronische rheumatoide Erkrankungen,

Arthritis deformans, Periostitis luxurians, Rückenmarksleiden mit Parese und Atrophie der Muskeln, periphere traumatische und rheumatoide Lähmungen, Tabes, Dementia paralytica, Syringomyelie, Spina bifida (Michelsohn).

Der Name des Leidens bildete den Gegenstand einiger Kontroverse. Virchow sprach von einer Myositis ossificans universalis. Mays stellte die Richtigkeit der seit Münchmeyer gebrauchten Bezeichnung Myositis ossificans progressiva durch das Vorsetzen von „sogenannte" in Frage, eine Korrektur, die nach ihm Goto, Steinert, Helferich, Pincus und Rager ebenfalls anwandten. Die multiple Ausbreitung wollten Goto, Rager, Tagasaki, Pincus und Wiesenthal mit Myositis ossificans progressiva multiplex erfassen; Salvetti, Meyer, Brennsohn, Manuwald und Gorlitzer formulierten Myositis ossificans multiplex progressiva. Salvetti schlug ferner Myositis interstitialis multipla vor.

Goto findet die Bezeichnung Hyperplasia fascialis ossificans progressiva am besten, wobei fascialis nicht nur Fascie, sondern auch die ihr nah verwandten bindegewebigen Elemente wie Sehnen, Periost, Aponeurose, u. U. auch Bänder, ausgenommen jedoch das Muskelinterstitium, bedeuten soll.

Einige französische Autoren sprechen von einer Amyotrophie ossifiante progressive, versuchen aber zu beweisen, daß eine Metaplasie der Muskelzellen selbst stattfindet (Mair).

Das Moment der Veranlagung will Rager mit polyossificatio congenita progressiva erfassen, eine Bezeichnung, die uns von allen Vorschlägen noch am meisten einleuchtet.

Bericht über einen Fall von Myositis ossificans progressiva aus der Chirurgischen Klinik in München.

Es handelt sich um den Fall Werner Krantz, Majorssohn, geb. 1921, gest. 1937.

Nach Angaben der Mutter sind weder in der eigenen Familie noch in der Verwandtschaft irgendwelche Mißbildungen oder schwerere Erkrankungen bekannt. Der Patient selbst hatte an beiden Füßen außerordentlich kleine Großzehen, die außerdem in aus-

gesprochener Valgusstellung standen; auch an beiden Händen war der Daumen auffallend kurz. Ferner bestand am rechten Fuß eine Verschmelzung von Metatarsus I mit der Grundphalanx.

Der Kranke war das zweite Kind, eine 10 Jahre ältere Tochter ist vollkommen gesund. Die Geburt des Kindes war normal, ebenso verlief die Schwangerschaft ungestört.

Bei der Geburt wog der Junge nur 4½ Pfund und hatte sehr zarte und schwächlich entwickelte Muskulatur. Mit etwa 4½ Monaten hatte er einen sehr hartnäckigen flechtenartigen nässenden Ausschlag am Kopf, mit 1 Jahr die Windpocken.

Mit 1½ Jahren trat hinter dem einen Ohr (ob rechts oder links ist nicht mehr bekannt) eine Anschwellung auf, die von den behandelnden Ärzten für eine Parotitis gehalten wurde, zumal die ältere Schwester zur gleichen Zeit gerade Mumps hatte. Die Anschwellung vergrößerte sich immer mehr und breitete sich allmählich über den Hinterkopf, den Nacken und die gleichseitige Schulter aus. Nunmehr wurde der Junge in die Universitäts-Kinderklinik in Königsberg gebracht, wo er etwa 4½ Monate in Behandlung war. Während der Behandlung in der Kinderklinik fingen die eigentlichen Verknöcherungen der Muskulatur an. Diese traten anfangs stets nach einer meist recht erheblichen schmerzhaften Anschwellung der betreffenden Muskelgruppen auf. Zuerst wurden die Muskeln des Halses und der Schultern befallen, dann griffen die Verknöcherungen allmählich auf die Oberarm-, die Rücken- und Bauchmuskulatur über. Bei diesen „stürmischen Anfällen" hatte der Junge heftige Schmerzen und Fieber. Später nahm dann die Erkrankung einen mehr schleichenden Verlauf. Mit etwa 4 Jahren wurde der Junge nochmals in der Königsberger Kinderklinik ca. 5 Wochen lang mit einer Acidosediät von Professor Frölich, dem Direktor der Kinderklinik in Oslo behandelt. Mit dieser Diät hoffte Professor Frölich, der auf Grund seiner Forschungen über Muskel- und Knochenerkrankungen ein besonders saures Ernährungsschema aufgestellt hatte, ein Weiterschreiten der Erkrankung zu verhüten. Zu Hause wurde er noch mehrere Monate genau nach diesen Vorschriften ernährt, nach Angaben der Mutter jedoch ohne den geringsten Erfolg.

Wegen der Kieferankylose und des bevorstehenden Zahnwechsels wurde der Junge zur Beweglichmachung der Kiefergelenke am 25. Juni 1929 in die Chirurgische Klinik in München gebracht.

Die Untersuchung ergab eine straffe Spannung und harte Konsistenz der Halsmuskulatur, vor allem der Kopfnicker. Der Hals konnte nicht bewegt werden. Es bestand eine hochgradige Kiefersperre, der Mund konnte jedoch mit den Lippen geschlossen werden. Der Unterkiefer war in den Gelenken unbeweglich, die Zahnreihen standen in einem halben cm Abstand voneinander unbeweglich fest. Der Brustkorb erschien von Seit zu Seit etwas zusammengedrückt, die Rippen sprangen lordoseartig zu beiden Seiten des Brustbeins hervor in unregelmäßigen Abständen vom Sternum. Vom Rippenbogen nach auswärts zogen sich in der Bauchmuskulatur strangartig bis zum Becken knochenharte unregelmäßige, z. T. leicht geschlängelt verlaufende Gebilde hin. An beiden Oberarmen fühlten sich die Muskeln, besonders der Biceps und Triceps knochenhart an. Die Arme waren in den Schultergelenken unbeweglich, die Vorderarme konnten im Ellbogengelenk zum Oberarm (von der völligen Streckung aus gerechnet) um etwa 30 bis 35° gebeugt werden; die Streckung war vollkommen möglich. Handgelenke und Finger waren frei beweglich, und ohne besonderen Befund. Am Rücken befanden sich ähnlich wie am Bauch knochenharte Vorbuckelungen, die zum Teil strangartig, zum Teil höckerig waren. Der ganze Oberkörper war vollkommen steif und konnte nur in den Hüftgelenken zu den Beinen bewegt werden. Oberschenkel und Unterschenkel waren beide beweglich und ohne besonderen Befund. Am rechten Unterschenkel befand sich in Höhe des Fibulaköpfchens ein etwa haselnußartiger knochenartiger Vorsprung. Die Calciumbestimmung des Blutes ergab 16,6 mg% gegen 9,0 mg% normal.

Am 2. Juli 1929 wurde der Patient von Lexer operiert. Es wurde ein halbbogenförmiger Schnitt an der linken Halsseite gelegt. Der linke Schilddrüsenlappen wurde frei präpariert und von der Rückseite die beiden Epithelkörperchen exzidiert. Der Patient überstand die Operation ausgezeichnet.

Die Operation zur Beweglichmachung des Unterkiefers wurde am 18. Juli von Lexer ausgeführt. Der Hautschnitt wurde dicht

unterhalb des rechten Unterkieferrandes vom Ohrläppchen bis zum Mundwinkel gelegt. Der Masseter wurde unter Schonung der Facialisäste freigelegt, ebenso der Pterygoideus externus. Nach der Entfernung des Processus articularis und des Processus coronoideus wurde der Pterygoideus internus freigelegt, der in einem Teil ein kleines Knochenstück aufwies, das dann entfernt wurde. Ebenso wurde das Ligamentum stylomandibulare mitreseziert, da es auch verknöchert war. Da der Unterkiefer aber immer noch nicht bewegt werden konnte, wurde der Hautschnitt bis etwa zum Warzenfortsatz verlängert und der Sternocleidomastoideus freigelegt, der mit der Mandibula durch eine etwa daumennagelgroße Knochenspange in Verbindung stand. Nach Herauslösung dieser Knochenspange durch Meiselschläge konnte der Mund etwa zwei cm weit geöffnet werden. Auch diese Operation wurde ausgezeichnet überstanden. Am 29. August 1929 wurde der Patient auf Wunsch seiner Mutter entlassen. Nach etwa 2 Monaten traten bei dem Patienten ab und zu Absenzen auf, die anfangs nur sekundenlang dauerten, dann aber länger wurden. Anfang Dezember 1929 kam es zum ersten richtigen tetanischen Anfall. Der Patient wurde nun sofort in die Königsberger Universitäts-Kinderklinik eingeliefert, wo die parathyreoprive Tetanie durch Nebenschilddrüsenhormon behandelt wurde. Anfälle traten in den nächsten Jahren nicht mehr auf.

In den folgenden Jahren ging der Verknöcherungsprozeß wesentlich langsamer vorwärts. Vor allem traten keine „Schübe" mehr auf. 1933, also im elften Lebensjahr des Patienten, trat oberhalb des rechten Knies wieder eine Verknöcherung auf. Bald darauf wurde das linke Bein ergriffen und versteifte, sodaß sich der Patient von da ab nur noch äußerst mühsam vorwärts bewegen konnte. Nach weiteren 3 Jahren begann auch die Versteifung des rechten Beines, sodaß der Kranke garnicht mehr laufen, sondern nur noch im Stuhl sitzen konnte. Ende September 1937 traten wieder Krampfanfälle auf, die jedoch immer wieder von selbst vorübergingen. Die in den letzten Monaten an den Auflagestellen der Verknöcherungen entstandenen Dekubitalgeschwüre bereiteten dem Patienten große Schmerzen. Anfang Oktober wurde er mitunter somnolent. Die nunmehr auftretende allgemeine Schwäche nahm von Tag zu Tag

mehr zu und am 17. November 1937 kam er in völliger Bewußtlosigkeit ad exitum.

Bei der Sektion wurde folgender Befund erhoben: Der untere Teil beider Unterschenkel und beider Füße, besonders der Fußrücken und die Knöchelgegend zeigten eine teigige Schwellung der Haut und des Unterhautzellgewebes, ebenso die linke Hand. Ungefähr 2 Querfinger oberhalb der rechten Kniescheibe fand sich eine knochenharte, höckerige Vorwölbung, die vom Femur ausging. Die Fibula trat besonders stark hervor; unterhalb der Tuberositas Tibiae fanden sich, besonders an der Innenseite der Tibia scharfrandige Knochenvorsprünge. Oberhalb des linken Kniegelenks war unter der Haut eine verschiebliche knochenharte Spange zu fühlen. Eine sehr starke Deformierung wies der Thorax auf, die seitlichen Teile waren eingedrückt, das Brustbein mit den Rippensätzen sprang stark vor. Senkrecht über die Rippen zog, in der Höhe des Manubrium sterni beginnend, eine Knochenspange, die sich über den Rippenbogen hinaus in die Bauchdecke fortsetzte und hier kammartige Verästelungen aufwies. Eine derartige Verästelung erreichte die rechte Darmbeinschaufel. Beide Oberarme lagen der Thoraxseite an und waren in dieser Stellung fixiert. Beiderseits war das Akromion stark nach vorn gedrückt. Beide Sternocleidomastoidei sprangen stark hervor, besonders der rechte. Der Muskelwulst war rechts verdickt und knochenhart und gabelte sich unten. Eine Abzweigung zog nach der Gegend des Sternoclaviculargelenks; von dieser ging wieder eine Abzweigung über die Vorderseite des Halses bis zum linken Sternocleidomastoideus. Am Humerus waren beiderseits in der ganzen Länge des Knochens unregelmäßige Vorsprünge unter der Haut zu fühlen. Die ganze Rückenseite der Leiche zeigte zahlreiche stark hervortretende knochenharte Höcker beiderseits über den Rippen, seitlich der Lendenwirbelsäule und in den Randgebieten des Beckens. Ebenso stark trat beiderseits die Trochantergegend hervor. An zahlreichen Stellen waren über diesen Vorsprüngen mehr oder weniger ausgedehnte Dekubitalgeschwüre. Die ganze Nackenmuskulatur fühlte sich ebenfalls knochenhart an. Die Knochen beider Unterarme und Hände waren frei von Veränderungen, nur das Grundgelenk an beiden Daumen war versteift.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle und Entfernung von Haut und Muskulatur an der Vorderseite des Thorax zeigte sich, daß die oben beschriebene auf der rechten Seite des Thorax nach unten ziehende Knochenspange ihren Ausgang von der 3., 4., und 5. Rippe nahm und sich dann ohne Zusammenhang mit den folgenden Rippen in die Bauchdecke fortsetzte. An der Vorderseite des Halses waren in der Haut undeutliche Narbenspuren festzustellen. Eine an der Vorderseite des Halses liegende Knochenspange befand sich im Bereich der Operationsnarbe. Auf der linken Seite fand sich an der Innenseite der 4. und 5. Rippe in der Axillarlinie ein kammartiger Knochenauswuchs. Der Lungenbefund ergab eine eitrige Pneumonie. Das Herz war ohne wesentlichen Befund. In der Magenschleimhaut fanden sich einige flächenhafte Blutungen. Über dem rechten Stirnbein wurde eine ungefähr 5 Markstück große leichte Höckerung und Verdickung festgestellt. Die Innenfläche der Dura war über der linken Großhirnhemisphäre mit einer dicken Fibrinschicht besetzt, die sich von der Dura abziehen ließ. An der Schädelbasis zeigte die Innenfläche der Dura eine rostbraune Färbung und war auch hier mit fibrinösen Membranen besetzt. An der Unterseite beider Stirnlappen, an der Außenseite des linken Stirnlappens, oberhalb der Fossa Sylvii und an der Außenseite beider Temporallappen fanden sich ausgedehnte rostbraune Flecken. Die Schädelbasis war asymetrisch, das Keilbein trat als verdickter Knochenteil hervor. Auch die Orbitaldächer waren verdickt.

Die histologische Untersuchung ergab eine Makrofollikularis der Schilddrüse. Die Hypophyse war hyperämisch mit altem Blutpigment. Das Pankreas zeigte eine Vermehrung des Inselgewebes. Die Hoden waren unterentwickelt. Die Lungen waren ödematös verändert, in den Bronchien fanden sich zahlreiche Leukozyten. Ein Präparat mit einer subkutanen Knochenspange zeigte außerordentlich weite spongiöse Räume. Die Knochensubstanz war fein lamellös und wies besonders weite Haverssche Kanäle auf. In einem Schnitt aus dem Pektoralis fand sich teils Schwellung der Muskulatur, teils Umwandlung in kernarmes Bindegewebe.

Zusammenfassung.

1. Die Myositis ossificans progressiva tritt in der Regel im Kindesalter auf. Sie ist entweder ein kongenitales Leiden oder es bebesteht kongenitale Disposition. Die Möglichkeit einer Vererbung wird zugegeben.
2. Der Verlauf ist ständig fortschreitend und erfolgt in der Regel in Schüben, selten in gleichmäßiger Zunahme.
3. Histologisch ist im Anfangsstadium eine Rundzellenanhäufung im interstitiellen Bindegewebe, besonders um die Gefäße, nachgewiesen. Es handelt sich nach von Seemen um einen histiozytären Reizzustand, der mit erhöhter Zellbildung und Zellfunktion einhergeht. Im späteren Stadium wird echtes Knochengewebe gefunden.
4. Nach dem pathologisch-anatomischen Befund können wir vier Stadien unterscheiden, die natürlich nicht scharf abgegrenzt sind, sondern Zonen darstellen:
   1. Stadium der histiozytären Reizung,
   2. Stadium der Nekrobiose,
   3. Stadium der allmählichen Vaskularisierung des nekrobiotischen Gewebes und
   4. Stadium der Ossifikation.
5. Die Verknöcherung entsteht einerseits durch Metaplasie, von besonders befähigten jugendlichen Bindegewebszellen, andererseits durch Metaplasie von Gefäßwandepithelzellen in knochenbildendes Gewebe. Diese besondere Fähigkeit des jugendlichen Bindegewebes zur Knochenbildung (Fibroplasten und noch umwandlungsfähige Fibrozyten) wird in einem histiozytären Reizzustand, der sich in einer Zunahme der Speicherzellen des interstitiellen Fibrozytennetzes und des perivaskulären Bindegewebes äußert, aktiviert und ist auf Störung im Gleichgewicht der innersekretorischen Drüsen zurückzuführen (von Seemen). Bei einer gewissen topographischen Prädilektion von Muskeln und Muskelgruppen spielt das Fehlen der Adventitia des Periosts eine Rolle. Hier kann die knochenbildende Tätigkeit von Zellen der Cambiumschicht, sog. Osteoplastenvorstufen, die zu Osteoplasten werden können (Lexer), unterstützt werden.

6. Es bestehen hormonale Störungen, besonders eine genitale Hypofunktion, sowie eine Dysfunktion der Epithelkörperchen, Schilddrüse, Thymusdrüse und Hypophyse. Demzufolge haben wir schwere Stoffwechselstörungen, insbesondere des Kalk- und Phosphorstoffwechsels. Die Wasserstoffionenkonzentration des Gewebes ist nach der alkalischen Seite verändert.
7. Von einer wirklich erfolgreichen Therapie ist bis jetzt nichts bekannt. Es wäre zu versuchen, mit einem pluriglandulären Drüsenpräparat den gestörten Stoffwechsel zu beeinflussen. Dies müßte schon im frühesten Beginn der Krankheit geschehen, was praktisch bisher noch nie möglich war.
8. Der in der Chirurgischen Klinik in München beobachtete Krankheitsfall hatte einen für das Leiden charakteristischen Verlauf. Es bestanden kongenitale Mißbildungen, sowie eine genitale Hypoplasie. Die ersten Erscheinungen zeigten sich in frühester Jugend (mit 1½ Jahren). Das Fortschreiten erfolgte zuerst in schmerzhaften Schüben, später mehr in gleichmäßiger Zunahme. Die Verknöcherung ging von der Mastiodgegend (ob rechts oder links, ist nicht mehr bekann) aus und breitete sich von dort über Hinterkopf, Nacken, und Schulter der gleichen Seite aus. Unterarme und Hände blieben bis auf die Versteifung der Grundgelenke der beiden Daumen frei.

   Therapeutisch ließ sich das Leiden nicht beeinflussen. Es wurde die halbseitige Resektion der Epithelkörperchen versucht, die jedoch zur postoperativen Tetanie führte. Eine Beweglichmachung der Unterkiefer durch Resektion des Processus articularis und des Processus coronoideus sowie Entfernung von Knochenspangen im Pterygoideus internus und im Sternocleidomastoideus mit Herausnahme des Ligamentum stylomandibulare hatte einen vorübergehenden Erfolg. Jedoch traten hier besonders an den Narben bald wieder Knochenbildungen auf.

   Der Patient starb im 17. Lebensjahr an einer interkurrenten Erkrankung. (Sektionsbefund: eitrige Pneumonie und Meningitis).

   Man mußte sich darauf beschränken, dem Kranken durch gute Pflege seine Leiden zu erleichtern.

Literatur.

Aizner: Zur Heilung der Myositis ossificans traumatica durch Fibrolysin. M. M. W. 1909 S. 757.

Anlauf: Myositis ossificans progressiva. Diss. Breslau 1910.

Aschoff: Pathologische Anatomie. Jena 1923.

Bätzner: Über experimentelle freie Periostverpflanzung. Arch. f. klin. Chir. 118 (1921).

Bauer: Vorstellung eines Falles von Myositis ossificans progressiva. M. M. W. 1911 Nr. 215.

Berghinz: Un caso di miosite ossificante progressiva (Morbo di Münchmeyer) Il Policlinico 34, 145 (1927).

Bier: Über metaplastische Knochenbildung. Zentralbl. f. Chir. 1924 Nr. 14, 746.

Blenkle: Über Myositis ossificans progressiva. Diss. Berlin 1914.

Böhler: Ist die Myositis ossificans traumatica eine Unfallfolge oder eine Behandlungsfolge? M. M. W. 1936, 594.

Boks: Ein Beitrag zur Myositis ossificans progressiva. Berl. klin. Wochenschr. Jg. 1934 S. 885—87.

Boseck: Myositis ossificans progressiva, geheilt durch Thiosinamin. M. M. W. 53, 2350 (1906).

Borst: Das pathologische Wachstum. Pathologische Anatomie von Aschoff 1936 S. 566—71.

Borchard: Beitrag. zur Myositis ossificans 68, 17—37 (1903).

Brauer: Ein Fall von Myositis ossificans. M. M. W. 1913, 157.

Burton-Fanning: A case of Myositis ossificans. The Lancet 11, 849 (1901).

Busse u. Blecher: Über Myositis ossificans. D. Zeitschr. f. Chir. 73, 388—424 (1904).

Cahier: Sur les Myostéomes traumatiques Revue de Chirurgie 29, 356—69, 602—11, 768—82, 827—45 (1904).

Davis and Huvient: The osteogenic power of periosteum with a note of bone plantation. Ref. M. M. W. 1915, 749.

Dieterich: Die Histogenese des Callus. Arch. kl. Chir. 141, 27—343 (1926).

— Die parathyreoprive Callusbildung. Arch. kl. Chir. 136, 388—413 (1925).

Dies: Über die Calcinosis interstitialis. Fortschr. Geb. Rö.-Str. 14, 165 (1909).
Domrich: Myositis ossificans. Zbl. f. Chir. 14, 817 (1935).
Duken: Myositis ossificans circumscripta als Folge intramuskulärer Injektion von Blut bei Kindern. Z. Kinderheilk. 52, 528—33 (1932).
Dusch: zit. nach Münchmeyer.
Engels: Kasuistischer Beitrag und einige Bemerkungen zur pathologischen Knochenbildung. Fortschr. Geb. Rö.-Str. 24 545 (1916).
Ewald: Zur Ätiologie der Myositis ossificans traumatica. Zbl. f. Chir. 37, 771 (1910).
Feldmann: Myositis ossificans progressiva. Zbl. f. Chir. 36. 2147 (1936).
Fischer: Ausgedehnte Myositis ossificans. M. M. W. (1914), 1368.
Frangenheim: Über die Beziehungen zwischen Myositis ossificans und dem Callus bei Frakturen. Arch. f. Chir. 80, 445 (1906).
Frattin: Beitrag zur Kenntnis der Myositis ossificans progressiva. Fortschr. Geb. Rö.-Str. 19, 272—79 (1912—13).
Fürstner: Über einige seltsame Veränderungen im Muskelapparat. III. Ein Fall von Myositis ossificans. Arch. f. Psych. u. Nervenkr. 27, 611—13 (1859).
Gallagher: A case of Myositis ossificans. The Journal of the am. med. Assoc. 81, 749 (1923).
Gaster: Zit. nach Mair.
Gemmel: Myositis ossificans progressiva. Wiener Kl. Rundschau 1899.
Gerber: Über Myositis ossificans progressiva. Diss. Würzburg 1875.
Gorlitzer: Beitrag zur Genese der Myositis ossificans multiplex progressiva. Wiener med. W.schr. 1, 495—500 (1933).
Gröbly: Über den relativen Phosphorgehalt des Blutes. Arch. f. Chir. 115, 261—274 (1921).
Gnesda: Beitrag zur Lehre des spinalen Ödems und der Arthropathien bei Syringomyelie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 4. 733—52 (1899).
Goto: Studien über die sogen. Myositis ossificans progressiva multiplex. Arch. f. kl. Chir. 100, 730—88 (1913).
Gruber: Über Metaplasie. M. M.W. 1914, 609—12.
— Über heteroplastische Knochenbildung in der Muskulatur und ihrer Nachbarschaft. Bruns Beiträge 106, 384—416 (1917).
— Weitere Beiträge zur Pathologischen Anatomie der umschriebenen Muskelverknöcherung nebst Bemerkungen zur Myositis ossificans überhaupt. Mitt. Grenzgeb. 27, 762—84 (1914).
Hattinger: Über Myositis ossificans. Diss. Berlin 1917.

Henderson: A case of Myositis ossificans progressiva in a child. Edinburgh med. Journal 29, 148—51 (1922).

Healy: A case of spondylitis deformans with myositis ossificans. The Lancet 212, 174—75 (1927).

Heidrich: Zur Frage der Röntgenbestrahlung bei der Myositis ossificans circumscripta. Arch. kl. Chir. 170, 256—62 (1932).

Hellner: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Phosphors auf das Knochengewebe. Arch. kl. Chir. 169, 1 (1932).

Helferich: Ein Fall von sog. Myositis ossificans progressiva. Zbl. Chir. 7, 125 (1880).

Henschen: Auslösung von Wachstumsvorgängen an Geweben und Organen durch die gewebe- und organeigenen autofermativen Abbaustoffe. Arch. kl. Chir. 152, 85—88 (1928).

Herringham: Zit. nach Mair.

Hirsch u. Löw-Beer: Über einen Fall von Myositis ossificans progressiva. Med. Kl. 25. Jg., 1661 (1929).

Illmann: Zur Kasuistik der Myositis ossificans progressiva. Diss. Kiel 1901.

Ipponsugi: On the relation between the Parathyreoid gland and Calcium Metabolism. Mitt. über allg. Path. und path. An. Die Fohoku Kaiserl. Univ. zu Sendai, Japan 1926, S. 159—215.

— Experimental studies on Calcium Metabolism Part III: On the Ca-content in the tissue of the rabbit. Kaiserl. Univ. Sendai, Japan 1926, 266—302.

— Studien über Verknöcherung der Weichteile bei Menschen. 1. Über Myositis ossificans progressiva multiplex. Kaiserl. Univ. Sendai, 1926, 343—460.

Isenbürger: Über Myositis ossificans progressiva an der Hand eines neuen Falles. Diss. Leipzig 1929.

Jakobi: Zur Klinik der Myositis ossificans progressiva. Diss. Berlin 1913.

Jüngling: Über Mißbildung bei Myositis ossificans progressiva. Beitr. klin. Chir. 78, 306—32 (1912).

Kaufmann: Über Myositis ossificans. Diss. Berlin 1929.

Kindermann: Ein weiterer Fall von Myositis ossificans progressiva. M. M. W. 1930, 856.

Kocher: zit. nach Dieterich.

Klemm: Über die Arhtritis deformans bei Tabes und Syringomyelie. D. Z. Chir. Bd. 39 (1844).

Kohts: Über einen Fall von Myositis ossificans progressiva. Arch. f. Psych. und Nervenkr. 15, 263 (1884).

Krause u. Trappe: Zur Kenntnis der Myositis ossificans progressiva. Fortschr. Geb. Rö.-Str. 11, 229 (1907).

— Calcinosis interstitialis, ein neues Krankheitsbild. Fortschr. aus dem Geb. Rö.-Str. 14, 43.

Kramarenko: Zur Frage der Myositis ossificans progressiva nebst Besprechung eines solchen Falles. Ref. Z. f. Chir. 57. 168 (1932).

Krasujanskij: Zur Frage des Übergangsstadiums zur Myositis ossificans progressiva. Ref. Zentralorgan 74, 502 (1935).

von Kügelgen: Über Myositis ossificans. Diss. Berlin 1929.

Küttner: Die Myositis ossificans circumscripta. Erg. Chir. u. Orthop. 1, 49—106 (1910).

Küttner-Landois: Die Chirurgie der quergestreiften Muskulatur. 1. Teil, 238.

Kuhlo: Ein Fall von Verknöcherung der Kaumuskulatur und Verödung beider Kiefergelenke, Myositis ossificans progressiva. D. Zahnärztl. W.schr. 1935, 675—676.

Landois: Über Knorpel- und Knochengeschwülste der Muskulatur. Virch. Arch. 229, 109—11 (1920).

Lexer: Das Stadium der bindegewebigen Induration bei Myositis ossificans progressiva. Arch. kl. Chir. 50, 1—15 (1895).

— Knochenbildung im Bindegewebe osteoplastischer Herkunft. D. Zschr. Chir. 217, 1—32 (1929).

— Lehrbuch der allg. Chir. Bd. 2, 326—29 (1934).

— Myositis ossificans, Fibrolysinbehandlung. M. M. W. 1910. 2109.

Leser: Allgemeine Chirurgie, Jena 1908, 578—80.

Liebig: Die Myositis ossificans circumscripta. Erg. Chir. u. Orth. 501—84 (1921).

Löhr: Ein Beitrag zur sog. Myositis ossificans progressiva. D. Zschr. Chir. 175.

Lorenz: Die Muskelerkrankungen. Wien 1904, 256—89.

Lubarsch: Zur Lehre von der Metaplasie. D. Zschr. Chir. 227, 48—58 (1930).

Maaß: Der räumliche Knochenaufbau und seine Störungen. Ein Beitrag zur Pathogenese der rachitischen Wachstumsstörung und der Skelettdeformitäten. Arch. kl. Chir. 120, 704—31 (1922).

Mandel: Myositis ossificans. Wiener Kl. Wschr. 1936 I, 793—94.

Manuwald: Ein Beitrag zur Myositis ossificans multiplex progressiva. D. Zschr. f. Chir. 161, 39—51 (1921).

Mandl: Myositis ossificans. M. M. W. 1936, 1804 und 1252.

Mair: Myositis ossificans progressiva. Edinburgh medical Journal 1932, 13—36 und 69—92.

Martin: Zur Knochenregeneration aus dem Periost. Arch. kl. Chir. 120, 744—50 (1922).

Maunz: Zit. nach Mair.
Minkiewicz: Fall einer außergewöhnlich entwickelten Verknöcherung bei einer Frau. Virch. Arch. 61, 524—27 (1874).
Minkewitsch: Chirurgische Kasuistik: I. ein außergewöhnlich entwickelter Fall von Verknöcherung bei einer Frau. Virch. Arch. 41, 412—21 (1868).
Meyer: Ein Fall von sog. Myositis ossificans multiplex progressiva. Diss. Königsberg 1925.
Morian: Ein Fall von Myositis ossificans progressiva. M. M. W. 1899, Nr. 215.
Müller: Die Chirurgie der Muskeln. Sehnen und Fascien. Die Chirurgie Bd. II, 2 S. 89 (1930).
Münchmeyer: Über Myositis ossificans progressiva. Zschr. f. rat. Med. 34, 9—40 (1869).
Nastrucci: Contributo clinico e casistico allo studio della miosite ossificante progressiva. Archivo di ortopedia 40. 263—76 (1924).
Nadler: Myositis ossificans traumatica mit spontanem Zurückgang. D. Zschr. Chir. Bd. 74.
Nalbandoff u. Solowoff: Zur Symptomatologie der Arthropathien bei Syringomyelie. Mitt. Grenzgeb. 7, 499—515 (1901).
Nicoladoni: Über Myositis ossificans progressiva. Zbl. f. Chir. 1879, 388.
Nissim: De la myosite ossifiante progressive. Diss. Paris 898.
von Noorden: Berliner Klin. Wochenschr. 1894, 745.
Painter u. Clark: Zit. nach Mair.
Petrow: Zur Frage nach der Quelle der Regeneration bei Knochenverpflanzungen. Arch. kl. Chir. 105, 915 (1914).
Pincus: Die sog. Myositis progressiva ossificans multiplex, eine Folge von Geburtsläsion. D. Zschr. Chir. 44 (1897).
Pinter: Beitrag zur Kasuistik der Myositis ossificans progressiva. Diss. Würzburg 1883.
Pochhammer: Über die Entstehung parostaler Callusbildungen und die künstliche Calluserzeugung an Tieren und beim Menschen. Arch. klin. Chir. 94, 352—402 (1910).
Rabl: Zum Problem der Verkalkung. Virch. Arch. 245. 542—63 (1927).
Rager: Über die sog. Myositis ossificans progressiva multiplex. Zschr. orth. Chir. 9, 380 (1901).
Remé: Knochenbildung im Skelettmuskel (Myositis ossificans). Zbl. Chir. 1935, 2800—04.
Rieß: Experimentelle Studien über die knochenbildende Kraft des Periosts. Arch. klin. Chir. 129, 750—57 (1924).

Rocher: Myositis ossificans progressiva. Riforma med. 48, 933 (1934).
— A propos de 2 cas de Myosite ossifiante progressive. Arch. di Orth. 50, 1163—1200 (1934).
Rhode: Metaplastische Knochenbildungen. M. M. W. 1924, 262.
— Beiträge zur Frage der Metaplasie des Bindegewebes in Knochen I. Arch. klin. Chir. 128, 302—33 (1924).
— Beiträge zur Frage der Metaplasie des Bindegewebs in Knochen II. Arch. klin. Chir. 129, 435 (1924).
Rolleston: Progressive Myositis ossificans with reference to other developmental diseases of the Mesoblast. Clin. Journal. London 17, 209 (1901).
Rouis: De la Myosite ossifiante progressive. Diss. Montpellier 1927.
Sacerdotti u. Frattin: Über die heteroplastische Knochenbildung. Virch. Arch. 168, 431—43 (1902).
Salman: Über die Myositis ossificans. Diss. Berlin 1893.
Salvetti: Über einen Fall fortgeschrittener Myositis ossificans multiplex progressiva. Arch. klin. Heilk. 39. 17—24 (1904).
von Seemen: Über die primäre heterotope Knochenbildung. Zbl. f. Chir. 49, 2698 (1928).
— Vitalfärbung mit Trypanblau. Zbl. Chir. 2, 113 (1928).
— Über die Entstehungsbedingungen metaplastischer Knochenbildungen. D. Zschr. Chir. 217, 60—108 (1929).
— Myositis ossificans circumscripta in der Unterarmbeugemuskulatur bei ischämischer Kontraktur nach suprakondylärer Oberarmfraktur. D. schr. Chir. 240, 403—13 (1933).
— Schleichende eitrige Osteomyelitis — Myositis ossificans circumscripta — Knochensarkom (Zusammenhänge und Abgrenzung). D. Zschr. Chir. 239, 160—83 (1933).
Seeliger: Das Schicksal von Blutergüssen in verschiedenen Geweben unter besonderer Berücksichtigung der Verkalkung mit Verknöcherung. Arch. klin. Chir. 147, 405—50 (1927).
Seydel: Zur Therapie der Myositis ossificans. (Präventive oder kurative Röntgenbestrahlung.) Diss. Breslau 1931.
Senator: Berl. klin. Wschr. 1894, 745.
Soncini: Un caso di Miosite ossificante progressiva. Archivo di ort. 20, 109—18 (1903).
Stojanow: Ein sehr seltener Fall von Myositis ossificans progressiva. Zbl. Chir. 39, 262 (1922).
Stempel: Die sog. Myositis ossificans progressiva. Mitt. Grenzgeb. Med. und Chir. 3, 349—445 (1998).
Sudeck: Myositis ossificans oder parostaler Callus? D. Zschr. Chir. 108, 353—71 (1911).
Steinlin: Zit. nach Dieterich.

Steinert: Über die sog. Myositis ossificans und verwandte pathologische Verknöcherungsprozesse, insbes. bei organischen Nervenkrankheiten. Mitt. Grenzgeb. Med. und Chir. 21, 513—35 (1910).

Szenes: Über den Gehalt des Blutes an Kalk bei einem Fall von Myositis ossificans. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 36, 591—605 (1923).

Schiff: Myositis ossificans progressiva. Med. Klin. 50, 1933 (1926).

Schulze, F.: Über Calcinosis interstitialis. Arch. klin. Chir. 136, 339—68 (1935).

Schulze, W.: Histologische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der metaplastischen Knochenbildung. D. Zschr. Chir. 217, 33—59 (1929).

Schulz: Über Myositis ossificans in der Armee 1897—1907. Ref. Zbl. Chir. 37, 798.

Schwickerath: Myositis ossificans progressiva. Diss. Würzburg 1901.

Schwarz: Ein bemerkenswerter Fall von Myositis ossificans progressiva. D. med. Wschr. 1884, 807.

Tillmanns: Lehrbuch der allg. Chir. 11. Aufl. S. 445—49 (1913).

Tsunoda: Experimentelle Studien zur Frage der Knochenbildung aus verlagerten Periostosteoblasten. Virch. Arch. 200, 93—100 (1910).

Takasaki: Beiträge zum Stoffwechsel der Myositis ossificans progressive multiplex und der Neurofibromatosis. Mitt. med. Fak. Kaiserl. Univ. Tokio 24, 237—75 (1920).

Sekita: Ein Beitrag zur Kenntnis der Pharmakologie des Stoffwechsels. Mitt. med. Fak. Kaiserl. Univ. Tokio 325—79 Bd. 24 (1920).

Valentin: Myositis ossificans. Zschr. Chir. 34, 2044 (1935).

Virchow: Die krankhaften Geschwülste II, 1—105 (1864—65).

— Über Myositis progressiva ossificans. Berl. Klin. Wschr. 1894, 725.

— Demonstration eines schweren Falles von Myositis ossificans universalis. Berl. Klin. Wschr. 1894, 745.

Burton-Fanning u. Vaugham: Myositis ossificans progressiva. The Lancet 11, 839 (1901).

Weidenreich: Über Knochenaufbau und Bindegewebsverknöcherung. Klin. Wschr. 1923, 663.

Weyl: Berl. klin. Wschr. 1894, 745.

Wiesenthal: Ein neuer Fall von Myositis ossificans progressiva multiplex. Zschr. orth. Chir. 45, Heft 3—4.

Wildi: Ein Beitrag zur Patho- und Histogenese der Myositis ossificans. Ref. Zschr. Chir. 3, 182 (1930).

Willich: Experimentelles über Knochenregeneration und Pseudarthrosenbildung. Arch. Klin. Chir. 129, 203—51 (1924).
Wilms: Arthropathie, Myositis ossificans und Exostosenbildung bei Tabes. Fortschr. Geb. Rö.-Str. 3, 39—48 (1899—1900).
de Witt: Myositis ossificans with a report of two cases. American Journal of the Med. sciences 120, 295—309 (1900).
Yvin: Un das de myosite ossifiante progressive. Rev. di Orth. 22, 135 (1935).
von Zoege-Manteuffel: Demonstration eines Skeletts mit Myositis ossificans. Verh. D. Ges. Chir. 1896, I, 43.
Zielinsky: Zwei Fälle von Myositis ossificans progressiva multiplex. Fortschr. Geb. Rö.-Str. 44, 508—15 (1931).
Zollinger: Verknöcherte Rückenfaszien. Arch. klin. Chir. 10, 459—66 (1869).

Nachtrag.

Bernacchi: Sopra un caso di miosite ossificante progressiva. Arch. di Ort. 9, 185—225 (1892).
Brennsohn: Zur Kasuistik der Myositis ossificans multiplex progressiva. Berl. klin. Wschr. 1892, 1163.
Cahen: Über Myositis ossificans. D. Zschr. Chir. 11, 372—82 (1890).
Coenen: Die Geschwülste. Die Chirurgie Bd. 2, Berlin 1928.
Eichhorst: Über die Beziehungen zwischen Myositis ossificans und Rückenmarkskrankheiten. Virch. Arch. 139, 193—212 (1895).
Garré-Küttner-Lexer: Handbuch der praktischen Chirurgie. 6. Auflage, 1930.
Immermann: Myositis ossificans progressiva. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 25, 431—32 (1845).
Kümmel: Vorstellung eines Falles von Myositis ossificans. Zbl. f. Chir. 10, Beilage S. 10 (1883).
Mays: Über die sog. Myositis ossificans progressiva. Virch. Arch. 74, 145—73 (1878).
Masselot: Myosite ossifiante progressive. Presse med. 2, 1823—26 (1934).
Mebius: Myositis ossificans progressiva. Virch. Arch. 248, 252 (1924).
Michelsohn: Ein Fall von Myositis ossificans progressiva. Z. orth. Chir. 12, 424—44 (1903).
Pager: A case of Myositis ossificans progressiva. Virch. Arch. 128, 537 (1892).

Pollard: A case of Myositis ossificans. The Lancet Nr. 3618, 1491 (1892).
Rindermann: Ein weiterer Fall von Myositis ossificans progressiva. M. M. W. 1930, 856.
Rosenstein: Über Knorpel- und Knochenbildung in Herzklappen. Virch. Arch. 162, 100—114 (1900).
Stonham: Myositis ossificans. The Lancet Nr. 3618, 1485 (1892).
Weill: Un cas de Myosite ossifiante progressive. La Semaine med. 16, 210 (1896).
Frölich: La myosite ossifiante progresse, traitée par le jeûne hydrocarboné (l'acidose artificielle). Sonderdruck.

Lebenslauf.

Am 3. Juni 1908 wurde ich in Pirmasens geboren, besuchte dort die Volksschule und trat 1917 in das humanistische Gymnasium ein, das ich im März 1926 absolvierte. Von April 1926 bis Februar 1927 besuchte ich die Handelshochschule in Neuchatel, um anschließend in Spanien und England meine Sprachkentnisse zu vervollkommnen. Das Studium der Staatswissenschaften begann ich im Winter 1928/29. Im März 1932 bestand ich in München die Diplom-Volkswirt-Prüfung; im Februar 1934 promovierte ich.

Seit dem Wintersemester 1932/33 hatte ich schon medizinische Vorlesungen belegt. Im November 1934 bestand ich den ersten Teil der ärztlichen Vorprüfung, im Juli 1935 den zweiten. Von September bis Dezember 1938 unterzog ich mich dem medizinischen Staatsexamen, das ich bestand.

Alle Semester meines medizinischen Studiums verbrachte ich in München.